

Aus dem Institut für Humangenetik
der Philipps-Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

MÖBIUS - SYNDROM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HANS-JOACHIM STROTH

aus Korbach

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Humangenetik
der Philipps-Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

MÖBIUS - SYNDROM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

HANS-JOACHIM STROTH

aus Korbach

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

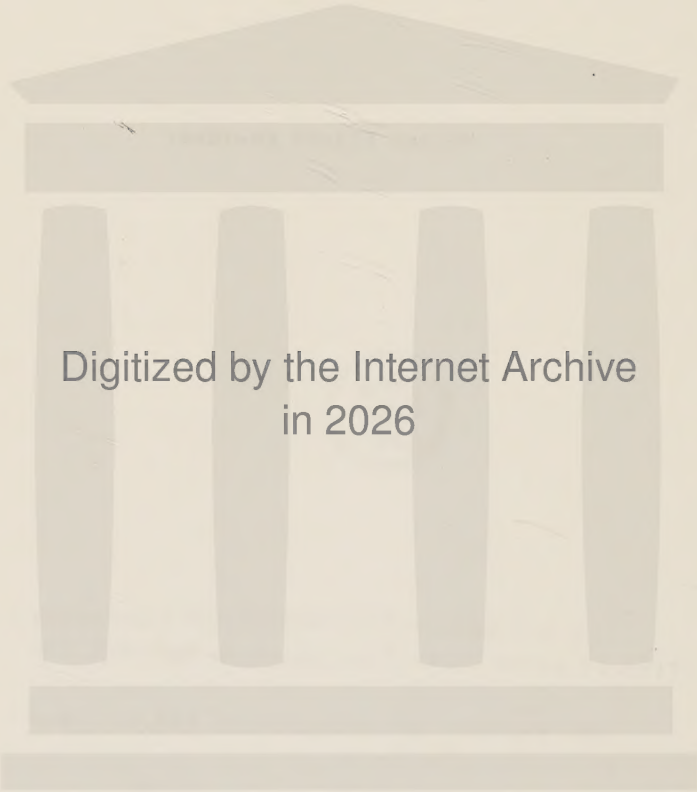


Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 16.12.1977

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. F. NEURATH
Referent:	Prof. Dr. med. G.G. WENDT
Correferent:	Prof. Dr. med. L. WELGE-LÜSSEN

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsübersicht

	Seite
1.	Einleitung: Historische Bemerkungen 15
1.1.	Synonyma des Krankheitsbildes 15
1.2.	Die Arbeiten von MÖBIUS 16
1.2.1.	Unterteilung des Krankheitsbildes nach verschiedenen Kriterien 17
1.2.2.	Bedeutung der klinischen Studien von MÖBIUS 19
1.3.	Kritische Stellungnahme KUNN's 21
1.4.	HEUBNER's pathologisch-anatomische Studie 22
1.5.	Kriterien nach ZAPPERT 22
1.6.	Zielsetzung dieser Dissertation 22
2.	Bericht über die Patientin C.W., 9, 6 Jahre (Nr. 129/74) 24
2.1.	Vorgeschichte; Beurteilung der Eltern 24
2.2.	Befunde 26
2.2.1.	Körpermaße 26
2.2.2.	Gesicht 26
2.2.3.	EMG des Gesichts 28
2.2.4.	Nase 28
2.2.5.	Mundhöhle 28
2.2.6.	Ohren 29
2.2.7.	Augen 30
2.2.8.	Weitere neurologische Prüfungen 30
2.2.9.	EEG 30
2.2.10.	Röntgenaufnahme des Schädels (a.p. und seitlich) 31
2.2.11.	Prüfung der Intelligenz und sprach- heilpädagogische Untersuchung 31
2.2.12.	Chromosomenanalyse 33

	Seite
2.2.13.	Hautleistenbefund 33
2.2.14.	Laborwerte 34
2.2.15.	Analyse des Sozialverhaltens (kinderpsychiatrische Station) 34
2.3.	Stammbaum 34
2.4.	Zusammenfassung 35
3.	Bericht über den Patienten D.G., 3, 29 Jahre (Nr. 64/76) 36
3.1.	Vorgeschichte 36
3.2.	Stammbaum und Familienanamnese 37
3.3.	Untersuchungsbefunde 38
3.3.1.	Körperlicher Befund 38
3.3.2.	Laborwerte 40
3.3.3.	Neurologischer Befund 41
3.3.3.1.	Gesicht 41
3.3.3.2.	Augen 42
3.3.3.3.	Weitere Hirnnervenbefunde 44
3.3.3.4.	Allgemeiner neurologischer Status 44
3.3.3.5.	Hirnelektrischer Befund 45
3.4.	Röntgenbefunde 45
3.4.1.	Röntgenbefund des Schädels 45
3.4.2.	Röntgenbefund beider Hände d.v. 46
3.4.3.	Röntgenbefund beider Sprunggelenke a.p. und Füße dpl. 47
3.5.	Hautleistenbefund 47
3.6.	Untersuchung der Familienangehörigen 48
3.7.	Zusammenfassung 49
4.	Diskussion der Symptomatik 50
4.1.	Definition des Krankheitsbildes 50
4.1.1.	Leitsymptom Gesichtslähmung 50
4.1.2.	Leitsymptom Abducenslähmung 51
4.1.3.	Weitere Hirnnervenlähmungen 51

Seite

4.1.4.	Extremitätenmißbildungen, Muskeldefekte und weitere Anomalien	51
4.2.	Die Gesichtslähmung und ihre verschiedenenartige Symptomatik	52
4.2.1.	Symptomatik	52
4.2.1.1.	Diagnostik beim Neugeborenen und Säugling	52
4.2.1.2.	Maskenartiges Gesicht	52
4.2.1.3.	Glatte, faltenlose Stirn	53
4.2.1.4.	Offenstehender Mund	53
4.2.1.5.	Speichelfluß	53
4.2.1.6.	Große, vorgeschobene Unterlippe	53
4.2.1.7.	Herabhängende Mundwinkel	53
4.2.1.8.	Seltener Lidschlag	54
4.2.1.9.	Fehlen schlaff herabhängender Gesichtspartien	54
4.2.1.10.	Unvollständiger Lidschluß	55
4.2.1.11.	Ektropium paralyticum	56
4.2.1.12.	Epiphora	56
4.2.1.13.	Fehlende Tränensekretion	56
4.2.1.14.	Saugstörungen	57
4.2.1.15.	Schluckstörungen	57
4.2.1.16.	Sprachstörungen und -therapie	58
4.2.2.	Häufigkeit, Ausprägung und Verteilung der Facialislähmung	59
4.2.2.1.	Doppelseitige Facialislähmungen	59
4.2.2.1.1.	Komplett	59
4.2.2.1.2.	Inkomplett	59
4.2.2.2.	Einseitige Facialislähmungen	60
4.2.2.2.1.	Komplett	60
4.2.2.2.2.	Inkomplett	60
4.2.2.3.	Inkomplette ein- und doppelseitige Facialislähmungen	60
4.2.2.4.	Paresen im gesamten Facialisinnervationsgebiet	60

4.2.2.5.	Lähmungen der oberen Gesichtsan- teile überwiegen	60
4.2.2.6.	Platysmafunktionen erhalten (Mundwinkeldepression)	61
4.2.2.7.	Lähmungen der unteren Gesichtsan- teile überwiegen (supranukleärer Typ ?)	62
4.2.2.8.	Einseitige Facialislähmung (periphere Nervenläsion ?)	62
4.2.2.9.	Muskelatrophie des Gesichts	63
4.2.2.10.	Hautveränderungen	63
4.3.	Augensymptomatik, Augenmuskel- lähmungen und sonstige Anomalien	64
4.3.1.	Abducenslähmung	64
4.3.1.1.	Einseitig	64
4.3.1.2.	Doppelseitig	64
4.3.2.	Lähmungen der konjugierten horizon- talen Augenbewegungen	64
4.3.3.	Oculomotoriuslähmung	65
4.3.3.1.	M. obliquus inferior	65
4.3.3.2.	M. rectus superior	65
4.3.3.2.1.	Einseitig	66
4.3.3.2.2.	Doppelseitig	66
4.3.3.3.	M. rectus medialis	66
4.3.3.3.1.	Einseitig	66
4.3.3.3.2.	Doppelseitig	66
4.3.3.4.	Lähmungen mehrerer vom N. III innervierter Augenmuskeln	66
4.3.4.	Paresen aller Augenmuskeln	66
4.3.5.	Fast komplette Ophthalmoplegia externa	66
4.3.6.	Komplette Ophthalmoplegia externa	67
4.3.7.	Trochlearislähmung	68
4.3.8.	Ptoxis	68
4.3.8.1.	Einseitig	68
4.3.8.2.	Doppelseitig	68

4.3.9.	Schiellstellung der Augen	69
4.3.9. .	Lähmungsschielen	69
4.3.9. . .	Alternierendes Begleitschielen	69
4.3.9.3.	Stereoskopisches Sehen	69
4.3.9.4.	Fehlen von Doppelbildern	70
4.3.9.5.	Strabismus convergens	70
4.3.9.6.	Strabismus divergens	70
4.3.10.	Einschränkungen des Sehvermögens	70
4.3.10.1.	Amblyopie	71
4.3.11.	Spontanmyastagmus	71
4.3.12.	Vestibulärer Nystagmus nicht aus- lösbar	71
4.3.13.	Epikanthus	72
4.3.14.	Hypertelorismus	73
4.3.15.	Agenezie oder Hypoplasie der Caruncula lacrimalis	73
4.3.16.	Atresie des Ductus nasolacrimalis	73
4.3.17.	Dermoidzysten	73
4.3.18.	Fehlende Tränensekretion	73
4.3.19.	Fehlende Hornhaut- und Bindehaut- sensibilität	73
4.4.	Trigeminuslähmung und ihre Symptomatik	74
4.4.1.	Lähmung der motorischen Trigeminus- anteile	74
4.4.1.1.	Kaumuskellähmungen insgesamt	74
4.4.1.1.1.	Doppelseitig	74
4.4.1.1.2.	Einseitig	74
4.4.1.2.	Lähmung der Mm. pterygoidei	74
4.4.1.2.1.	Doppelseitig	74
4.4.1.2.2.	Einseitig	74
4.4.1.3.	Lähmungen aller Kaumuskeln	75
4.4.1.4.	Muskelatrophie	75
4.4.1.5.	Masseterlähmung	75

4.4.1.6.	Darstellung eines Sektionsberichtes	75
4.4.2.	Lähmung sensibler Trigeminusanteile	76
4.4.2.1.	Isolierte Corneal- und Conjunctival- anästhesie	76
4.4.2.1.1.	Doppelseitig	76
4.4.2.1.2.	Einseitig	76
4.4.2.2.	Einseitige, komplette sensible Trigeminuslähmung	76
4.5.	Gehör- und Gleichgewichtsorgan	76
4.5.1.	Innenohr: Lähmung des Nervus vestibulocochlearis (N. VIII)	76
4.5.1.1.	Häufigkeit insgesamt	76
4.5.1.1.1.	Doppelseitige Lähmungen	76
4.5.1.1.2.	Einseitige Lähmungen	77
4.5.1.2.	Symptomatik und Untersuchungs- methoden	77
4.5.1.2.1.	Hochgradige Schwerhörigkeit	77
4.5.1.2.2.	Taubheit	77
4.5.1.2.3.	Wichtige Einzelbefunde	78
4.5.2.	Fehlanlagen des Mittelohres	79
4.5.3.	Fehlanlagen des äußeren Ohres	79
4.5.3.1.	Ohrmuscheldysplasie	79
4.5.3.1.1.	Häufigkeit	79
4.5.3.1.1.1.	Doppelseitig	79
4.5.3.1.1.2.	Einseitig	79
4.5.3.1.2.	Ausprägung	79
4.5.3.1.2.1.	Leichte Dysplasie	79
4.5.3.1.2.2.	Mikrotie	80
4.5.3.1.2.3.	Fehlen der Ohrmuschel	80
4.5.3.2.	Gehörgangsatresie	80
4.5.3.2.1.	Komplette Atresie	80
4.5.3.2.2.	Gehörgangsverengung	80
4.5.3.3.	Niedriger Ohransatz	80

4.6.	Lähmung des Nervus hypoglossus (N. XII)	31
4.6.1.	Symptomatik	31
4.6.1.1.	Zungenlähmung und -atrophie	31
4.6.1.1.1.	Leichtere Formen	31
4.6.1.1.2.	Schwere Formen	31
4.6.1.2.	Spontanfaszikulationen	32
4.6.2.	Häufigkeit insgesamt	32
4.6.2.1.	Doppelseitige Lähmungen	32
4.6.2.2.	Einseitige Lähmungen	32
4.7.	Anomalien in der Mundhöhle	32
4.7.1.	Hoher Gaumen	32
4.7.2.	Zahnanomalien und Zahnfleisch- hypoplasie	33
4.7.3.	Uvula bifida	33
4.8.	Weitere Anomalien des Kopfes	33
4.8.1.	Mikrognathie	33
4.8.2.	Mikrocephalie	34
4.8.3.	Hydrocephalus	34
4.9.	Gaumensegellähmung	34
4.9.1.	Häufigkeit	34
4.9.1.1.	Insgesamt	34
4.9.1.2.	Doppelseitige Lähmungen	34
4.9.1.3.	Einseitige Lähmungen	34
4.9.2.	Innervation der einzelnen Muskeln	35
4.9.3.	Symptomatik der Gaumensegellähmung	35
4.9.3.1.	Komplette bilaterale Lähmung	35
4.9.3.2.	Einseitige Lähmung	35
4.9.3.3.	Gaumensegelhypoplasie	35
4.10.	Schlundlähmung	36
4.10.1.	Innervation des Pharynx	36
4.10.2.	Symptomatik der Paresen	36

4.10.3.	Häufigkeit	86
4.11.	Kehlkopflähmung	86
4.11.1.	Innervation der Kehlkopfmuskeln	86
4.11.2.	Häufigkeit, Art und Symptomatik der Kehlkopflähmungen	87
4.11.2.1.	Recurrents- und Stimm lippen- lähmung	87
4.11.2.2.	Isolierte Postikuslähmung	87
4.11.2.3.	Kombination von Pharynx- und Larynxlähmung	87
4.11.2.4.	Publikation von PLOTT (1964)	87
4.12.	Accessoriuslähmung (Sternocleido- mastoideus-Lähmung)	88
4.13.	Intelligenzdefekte	88
4.14.	Weitere auffällige Symptome in Verbindung mit Möbius-Syndrom	89
4.14.1.	Allgemeine Muskelhypotonie	89
4.14.2.	Späte motorische Entwicklung	90
4.14.3.	Epilepsie	91
4.15.	Angeborene Muskeldefekte	91
4.15.1.	Pectoralisdefekt	91
4.15.1.1.	Poland-Syndrom	91
4.15.1.2.	Publikation von SUGARMAN et al. (1973)	92
4.15.1.3.	Häufigkeit und Auftreten des Pectoralisdefekts	92
4.15.2.	Fehlbildung von Mamille und Mamma	93
4.15.3.	Weitere Muskeldefekte und Miß- bildungen im Bereich des Stammes	93
4.16.	Extremitätenmißbildungen	94
4.16.1.	Arm- und Handmißbildungen	94
4.16.1.1.	Rolle der Extremitätenmißbildungen beim Möbius-Syndrom	94

4.16.1.2.	Häufigkeit von Arm- und Handde-	
	formierungen	95
4.16.1.2.1.	Insgesamt	95
4.16.1.2.2.	Einseitig	95
4.16.1.2.3.	Doppelseitig	95
4.16.1.3.	Art und Symptomatik der Miß-	
	bildungen	95
4.16.1.3.1.	Syndaktylie	95
4.16.1.3.2.	Polydaktylie	96
4.16.1.3.3.	Klinodaktylie	96
4.16.1.3.4.	Brachydaktylie	97
4.16.1.3.5.	Symbrachydaktylie, teilweise als	
	Einzelbeobachtungen	97
4.16.1.3.6.	Schwere Mißbildungen der oberen	
	Extremität	97
4.16.1.3.6.1.	Hypoplasie der Hand	97
4.16.1.3.6.2.	Ektrodaktylie; Fehlen von	
	Gliedern	98
4.16.1.3.6.3.	Hypoplasie des Armes	99
4.16.2.	Mißbildungen und Fehlstellungen	
	der unteren Extremität	100
4.16.2.1.	Klumpfuß	100
4.16.2.1.1.	Häufigkeit	100
4.16.2.1.1.1.	Insgesamt	100
4.16.2.1.1.2.	Doppelseitig	100
4.16.2.1.1.3.	Einseitig	100
4.16.2.1.2.	Formen von Klumpfuß	100
4.16.2.2.	Sonstige Anomalien	100
4.16.2.2.1.	Syndaktylie der Zehen	100
4.16.2.2.2.	Kamptodaktylie	101
4.16.2.2.3.	Fehlen von Gliedern	
	(RICHARDS, 1953)	101
4.16.2.2.4.	Muskelerkrankungen	101
4.16.2.2.5.	Hypoplasie des Beines	101

	Seite
4.17.	Geschlechtsverteilung beim Möbius-Syndrom \ 101
4.18.	Wichtige Komplikationen 102
4.18.1.	Untergewicht durch Ernährungsstörungen 102
4.18.2.	Schluckstörungen und Aspiration 102
4.18.3.	Gefährdung des Auges 103
4.19.	Prognose beim Möbius-Syndrom 103
4.20.	Therapeutische Möglichkeiten 104
5.	Kombination von Möbius-Syndrom und anderen Krankheitsbildern 104
5.1.	Epilepsie 104
5.2.	Arthrogryposis multiplex congenita 104
5.3.	Hypogonadismus 105
5.4.	Progressive neurogene Muskelatrophie 106
5.5.	Myopathie 106
5.6.	Kallmann-Syndrom und Morbus Charcot-Marie-Tooth 106
5.7.	Multiple Mißbildungen 107
5.8.	Kreatinurie 107
5.9.	Klippel-Feil-Syndrom 108
5.10.	Chondrodystrophie 108
6.	Überblick über Häufigkeit der verschiedenen Symptome beim Möbius-Syndrom 108
6.1.	Häufigkeitsverteilung der Einzelsymptome tabellarisch 111
6.2.	Vergleich von Häufigkeitsangaben verschiedener Autoren 113

	Seite
7. Beobachtungen mit Randsymptomatik des Möbius-Syndroms	114
8. Wichtige Untersuchungsmethoden für die Diagnostik	116
8.1. EMG; Einzelbefunde	116
8.2. Muskelbiopsie; Einzelbefunde	120
8.3. Pneumenzephalogramm; Einzelbefunde	121
9. Literaturübersicht in Tabellen- form	123
10. Sektionsbefunde	148
10.1. Sektionsbefunde beim Möbius- Syndrom	148
10.1.1. BERNHARDT (1890)	148
10.1.2. HEUBNER (1900)	148
10.1.3. MEURATH (1907)	151
10.1.4. SPATZ und ULLRICH (1931)	151
10.1.5. BALINT (1936) / FENYES (1937)	152
10.1.6. HEIN (1956)	153
10.1.7. RIGGS (1958)	153
10.1.8. WALLIS (1960)	154
10.1.9. PITNER et al. (1965)	154
10.1.10. CHAPTAL et al. (1966)	155
10.1.11. HANIS'IAN et al. (1970)	155
10.2. Sektionsbefunde bei angeborenen isolierten Hirnnervenlähmungen	156
10.2.1. RAINY und FOWLER (1903)	156
10.2.2. PHILLIPS et al. (1932)	156
10.2.3. RICHTER (1960)	157
10.2.4. MARFAN, ARMAND-DELILLE (1901)	157
11. Verursachende Noxen beim Möbius-Syndrom	157

11.1.	Diskussion verschiedener Schädigungsformen in den pathologisch-anatomischen Studien	157
11.1.1.	Dysplasie oder Agenesie der Hirnnervenkerne	157
11.1.2.	Agenesie oder Hypoplasie der peripheren Nervenstämmen	158
11.1.3.	Primäre Muskeldysplasie	158
11.1.4.	Agenesie des Felsenbeins	158
11.2.	Hypothetische Einteilung der pränatalen Schädigungsformen	159
11.2.1.	Ektodermale Schäden auf verschiedenen Ebenen des ZNS	159
11.2.1.1.	Supranukleäre Läsion	159
11.2.1.2.	Schädigung der Hirnnervenkerne	160
11.2.1.3.	Periphere Hirnnervenläsion	161
11.2.2.	Primäre Mesodermschäden; Muskelerkrankungen	161
11.2.3.	Felsenbeinagenesie	162
11.2.4.	Liquorblasentheorie nach BONNEVIE und ULLRICH	163
11.3.	Zeitpunkt der pränatalen Schädigung	164
11.4.	Schäden durch Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	166
12.	Frage der Erbllichkeit beim Möbius-Syndrom	167
12.1.	Kurze, unzureichende Familienanamnese	168
12.2.	Detaillierte Familienanamnese ohne Hinweis auf Erbllichkeit	169
12.2.1.	Fall von RUBINSTEIN et al. (1975)	169

	Seite
12.3.	Familiäre Häufung von assoziierten Anomalien beim Möbius-Syndrom 170
12.4.	Blutsverwandtschaft 171
12.5.	Möbius-Syndrom und angeborene isolierte Hirnnervenlähmungen innerhalb einer Familie 172
12.6.	Familiär gehäuftes Auftreten von Möbius-Syndrom in Einzelbeobachtungen 176
12.6.1.	GAZEPPY (cit. nach KUNN, 1895) 176
12.6.2.	THOMAS (1898) 176
12.6.3.	BEETZ (1913) 176
12.6.4.	CADWALADER (1922) 177
12.6.5.	FORTANIER und SPEIJER (1935) 178
12.6.6.	HICKS (1943) 180
12.6.7.	PAPST und ESSLEN (1960) 180
12.6.8.	KRÜGER und FRIEDRICH (1963) 182
12.6.9.	HURWITZ et al. (1968) 183
12.6.10.	HANISSIAN et al. (1970) 184
12.6.11.	Zusammenfassende Bemerkungen zur Vererbung 185
13.	Schluß 190
13.1.	Differentialdiagnosen zum Möbius-Syndrom 190
13.1.1.	Erworbene Hirnnervenlähmungen 190
13.1.2.	Angeborene isolierte Hirnnervenlähmungen 190
13.1.2.1.	Forcepsschädigung 191
13.1.3.	Thalidomid-Embryopathie 191
13.1.4.	Schäden durch Medikamente und Alkohol 192
13.1.5.	Möbius-ähnliches Bild bei pränatal erworbenen Infektionskrankheiten 193

13.1.6.	Hemiatrophia faciei	193
13.1.7.	Progressive Muskeldystrophie	194
13.1.8.	Chronisch progressive Bulbär- paralyse	194
13.1.9.	Kieferbogendysplasie	194
13.1.10.	Duane-Syndrom	194
13.1.11.	Motorische Apraxie der Augen	194
13.2.	Kurze Inhaltzusammenfassung der Arbeit	195
13.3.	Schlußbemerkungen	197
14.	Literaturverzeichnis	198

1. Einleitung: Historische Bemerkungen

Das ungewöhnliche Syndrom der angeborenen doppelseitigen Facialislähmung mit Einschränkung der horizontalen Augenbewegungen war seit der Erstbeschreibung durch A. VON GRAEFE (1880) immer wieder interessant und Gegenstand von Spekulationen. Das Krankheitsbild ist charakteristischerweise unter zahlreichen Synonyma veröffentlicht worden:

Angeborene Beweglichkeitsdefekte im Bereich der Augen- und Gesichtsmuskeln,

Angeborene Beweglichkeitsstörungen der Hirnnerven,

Angeborene Beweglichkeitsstörungen im Gehirnnervenbereich,

Angeborene (multiple) Hirnnervenlähmung,

Angeborene doppelseitige Abducens-Facialislähmung,

Beiderseitiger angeborener Abduktionsmangel mit Facialisparese,

Angeborener Kernmangel,

Angeborene Kernaplasie,

Infantiler Kernschwund,

congenital oculofacial palsy (paralysis),

congenital (bilateral) facial paralysis,

congenital facial diplegia,

congenital bilateral abducens paralysis with facial paralysis,

congenital paralysis of the sixth and seventh nerves,

congenital nuclear aplasia,

nuclear agenesis,

masklike facies with associated congenital anomalies,

Paralysies oculo-faciales congenitales.

Durch eine solche Fülle von Synonyma für dieses Krankheitsbild im deutschen, englischen und französischen Schrifttum wird deutlich, daß sich nur sehr schwer ein

kurzer, präziser und deskriptiver Terminus für eine so umfangreiche Symptomatologie finden läßt. Daher bezeichnet man die Krankheit als Möbius-Syndrom nach dem Leipziger Neurologen Paul Julius MÖBIUS (1853 - 1907) und hat damit einen Begriff geschaffen, der es erlaubt, kurz und präzise alle möglichen Symptomenkombinationen, die in diesem Zusammenhang in der Literatur beschrieben wurden, als einheitliches Krankheitsbild zu kennzeichnen und abzugrenzen. Die Bezeichnung nach MÖBIUS ist berechtigt, seit er als erster (1888) annahm, daß die angeborene bilaterale Abducens-Facialis-Lähmung eine selbständige pathologische Entität sei: "Wir dürfen annehmen, daß die angeborene doppelseitige Abducens-Facialislähmung eine selbständige pathologische Art darstellt." Zu dieser Schlußfolgerung kam er nach Vergleich seines eigenen Falles mit denen von GRAEFE (1880) und CHISOLM (1887).

Darüber hinaus ist MÖBIUS in einer weiteren Veröffentlichung (1892) mit dem Titel "Infantiler Kernschwund" die erste zusammenfassende Beurteilung und Einteilung des bis dahin vorhandenen, noch nicht sehr zahlreichen kasuistischen Materials (44 Fälle) von angeborenen bzw. im Kindesalter erworbenen Bewegungsstörungen im Gebiet der Hirnnerven zu verdanken: "Ich schlage vor, die Krankheit infantilen Kernschwund oder auch infantilen Augenmuskelschwund zu nennen" (MÖBIUS, 1892). "Im Zusammenhang mit seinen Anfang der 80er Jahre beginnenden Arbeiten über die Tabes hatte MÖBIUS wiederholt Gelegenheit gefunden, sich mit Augenmuskellähmungen zu beschäftigen" (BEETZ, 1913). In der 1888 veröffentlichten Arbeit beschrieb er bei einem 50-jährigen Arbeiter eine angeborene doppelseitige Abducens- und Facialislähmung und eine Syndaktylie zwischen dem 2.

und 3. Finger der rechten Hand. Die Hirnnervenlähmungen hatte er als nebensächlichen und Zufallsbefund beobachtet, denn der Mann konsultierte ihn wegen einer Bleilähmung beider Hände. Zwischen dem Auftreten der Hirnnervenlähmung und der Syndaktylie als geringgradiger Extremitätenmißbildung stellte MÖBIUS noch keine Verbindung her. Heute wissen wir, daß Extremitätenmißbildungen recht häufig als Symptom im Krankheitsbild enthalten sind.

Obwohl das pathologisch-anatomische Substrat und die Ätiologie des Krankheitsbildes unbekannt und Spekulationen ausgesetzt waren, wurde MÖBIUS vor allem durch die klinischen Merkmale dazu veranlaßt, den "infantilen Kernschwund" von den anderen bekannten Formen nukleärer Erkrankungen abzutrennen. Er formulierte diese klinischen Besonderheiten in sechs Leitsätzen, von denen die meisten auch heute elementare Bedeutung besitzen:

- 1.) Auftreten im intrauterinen Leben oder wenigstens in der frühen Jugend
- 2.) Regelmäßiger Befall von Augen- und Gesichtsmuskeln (Nn. III, IV, VI, VII) in wechselnder Kombination und Stärke. Meist doppelseitig und ziemlich symmetrisch; Fälle von einseitiger Affektion nicht ausgenommen
- 3.) Nur Ophthalmoplegia externa, kein Befall der inneren Augenmuskeln
- 4.) Freibleiben der sensiblen Kerne
- 5.) Stationärbleiben des Prozesses
- 6.) Fehlen anderweitiger, besonders nervöser Erkrankungen, wie Geburtsverletzung, akute Entzündungen, Hirntumor u.a.

Die Einteilung der bis dahin beschriebenen isolierten und kombinierten Hirnnervenlähmungen, die MÖBIUS erstmalig 1892 versucht und in der "Münchener Medizinischen Wochenschrift" veröffentlicht hat, ist heute mehr von historischem Wert:

- I. Ophthalmoplegia exterior
 - a) In der Kindheit oder Jugend entstandene Ophthalmoplegia exterior
 - b) Angeborene Ophthalmoplegia exterior
 - c) Ophthalmoplegia exterior mit Facialislähmungen
 - 1. In der Kindheit entstandene Ophthalmoplegia exterior mit Facialislähmung
 - 2. Angeborene Ophthalmoplegia exterior mit Facialislähmung
 - 3. In der Jugend entstandene Ophthalmoplegia exterior mit Facialislähmung und anderweitiger Muskel-
lähmung
- II. a) Angeborene Abducens-Facialislähmung
- b) In der Kindheit entstandene Abducens-Facialislähmung
- III. Doppelseitige angeborene Abducenslähmung
- IV. Doppelseitige Oculomotoriuslähmung
- V. a) Doppelseitige angeborene Ptosis
- b) Doppelseitige, in der Jugend entstandene Ptosis
- VI. Einseitige angeborene Abducenslähmung
- VII. Besondere Form einseitiger angeborener Ptosis.

Fälle mit angeborener doppelseitiger Facialislähmung ohne Abducenslähmung, also isoliert, waren MÖBIUS nicht bekannt. Nur SEELIGMÜLLER (cit. nach MÖBIUS) hatte eine doppelseitige Facialislähmung als Folge der Forceps beschrieben. Diese Beobachtungen einer beiderseitigen Druckschädigung des N. facialis sind auch in der neueren Literatur selten, meistens bilden sich die Lähmungen noch im frühen Säuglingsalter spontan zurück bzw. bessern sich deutlich. SEELIG-MÜLLER kann die Forcepsschädigung belegen durch gut erkennbare Zangenmarken beiderseits am kindlichen Kopf.

Von seiner Aufgliederung, zu der er 44 Fälle aus der Literatur zitiert hat, sagte MÖBIUS selbst, er erhebe bei

der Aufzählung der Beobachtungen keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da er unklare weggelassen und bei Mangel an Beispielen zweifelhafte Beobachtungen aufgenommen habe.

Bei seinen Bemühungen, das Krankheitsbild abzugrenzen, hat MÖBIUS schon 1888 einige Aussagen getroffen, die noch heute mit kleinen Einschränkungen von Bedeutung und teilweise Bestandteil der heutigen Definition des Syndroms sind: "Überaus wichtig dürfte das sein, daß in keinem einzigen Falle Störungen der Empfindlichkeit vorhanden gewesen sind. Niemals wird von Anästhesie, Hyperästhesie, von Schmerzen in den Augen oder im Gesicht berichtet."

Diese Aussage gilt auch heute, daß fast ausschließlich motorische Hirnnerven betroffen sind. Inzwischen sind jedoch einige wenige Beobachtungen in der Weltliteratur mit Anästhesie im Trigeminalggebiet beschrieben worden, und die angeborene Vestibulocochlearis-Lähmung zählt zu den Symptomen des Möbius-Syndroms. Dagegen ging die folgende Aussage über die Prognose des Krankheitsbildes in die Definition ein: Die neueren Autoren fordern für die Diagnose des Möbius-Syndroms eine stationäre, nicht fortschreitende Lähmung von Hirnnerven, wobei gelegentlich eine leichte Besserung im Laufe des Lebens möglich ist.

"Ist die Lähmung einmal entwickelt, so bleibt sie während der ganzen Lebenszeit der Kranken unverändert bestehen... Es gibt weder eine Heilung, noch ein Weiterschreiten des Prozesses über die gegebenen Grenzen hinaus" (MÖBIUS, 1892).

Interessant sind die Gedankengänge, die MÖBIUS im Hinblick auf die Ätiologie des Krankheitsbildes niedergeschrieben hat. Diese Hypothesen wurden jedoch schon zu seinen Lebzeiten kritisiert (KUNN, 1895) und von HEUBNER (1900) durch einen Sektionsbefund objektivierbar korrigiert.

MÖBIUS (1888): "In Erinnerung an die Häufigkeit der Augenmuskellähmungen bei der Syphilis und ihren Nachkrankheiten könnte man an fötale Syphilis denken. Aber es liegt,

soviel ich sehe, sonst gar nichts vor, was die Vermuthung einer solchen bei den Kranken mit angeborener Augenmuskellähmung rechtfertigen könnte. Man wird wohl annehmen müssen, daß die Augenmuskelnerven mehreren Schädlichkeiten gegenüber ein Locus minoris resistentiae sind. Wenn den ganzen Körper treffende Schädlichkeiten, besonders Gifte, nur auf einzelne Bestandteile des Nervensystems einwirken, so kann die Ursache entweder in einer durch Überanstrengung verminderten Widerstandsfähigkeit dieser Bestandteile, oder in einer besonderen chemischen Beschaffenheit derselben, in einer Art Wahlverwandtschaft zu dem Gifte gesucht werden. In vielen Fällen wird man beide Umstände zur Erklärung herbeiziehen müssen. Die Augenmuskeln sind von allen willkürlich bewegten Muskeln die am meisten thätigen, ihre relative Überanstrengung während vieler Generationen könnte eine schon im Fötus vorhandene geringe Widerstandsfähigkeit der Kerne und Nerven gegen Krankheitsgifte erklärlich erscheinen lassen. Da jedoch nur einzelne Gifte die Augenmuskelnerven mit Vorliebe schädigen, wird man nicht umhin können, auch chemische Eigenthümlichkeiten der Augenmuskelnervenkerne und - Nerven zu vermuthen."

Besonders wichtig erschien MÖBIUS (1892) bei der Suche nach dem Giftstoff der "Gedanke, dass der Alkoholismus der Erzeuger Ursache des infantilen Kernschwundes sein könnte". Er war sich jedoch selbst darüber im klaren, daß die "Aetiologie noch speculativer als die pathologische Anatomie ausfallen" müsse.

In bezug auf die angeborenen Hirnnervenlähmungen dachte er an eine Agenesie der Hirnnervenkerne, da er aber angeborene und in der Kindheit erworbene Lähmungen in einem Krankheitsbegriff zusammenfassen wollte, schien ihm der Gedanke an Kernatrophie näher zu liegen.

"Die langsame Entstehung ohne anderweite Krankheitserscheinungen, die dauernde Beschränkung auf gewisse motorische Apparate weisen mit Bestimmtheit auf einfachen Schwund, d.h. auf ein langsames Absterben der betroffenen

Theile hin. Bei Voraussetzung einer Kernlusion würde es sich also um eine Atrophie, eine langsame Nekrose der nervösen Theile handeln."

Es waren vor allem diese zwei Punkte, an denen die Kritik einsetzte, einmal an der Integration von angeborenen und in der Kindheit erworbenen Defekten und zweitens an dem Begriff des "infantilen Kernschwundes" mit den hypothetischen Vermutungen zur Ätiologie und pathologischen Anatomie.

KUNN (1895) trat in seiner Arbeit "Die angeborenen Beweglichkeitsstörungen der Augen" für eine scharfe Trennung zwischen angeborenen und erworbenen Defekten ein. Wie auch in neueren Arbeiten beschrieben ist, wies KUNN auf eine Störung der assoziierten Bewegungen der Bulbi bei normaler Konvergenz hin, die MÖBIUS nicht gefunden hat. Außerdem führte er an, daß bei angeborenen Augenmuskellähmungen niemals Doppelbilder auftreten, da die Patienten entweder monokular sehen oder, wenn der binokulare Sehvorgang erhalten ist, (-wozu bei Parallelität der Sehlinsen Erhaltung der Konvergenz nötig ist-), das Entstehen der Doppelbilder durch entsprechende Kopfdrehung vermeiden.

Beide Phänomene findet man bei erworbenen Lähmungen nicht, daher ist dieser Hinweis KUNN's von großer Bedeutung.

Weiterhin machte er darauf aufmerksam, daß in Verbindung mit angeborenen Lähmungen der Hirnnerven häufig andere Mißbildungen auftreten, z.B. Syndaktylie, Fehlen der Caruncula lacrimalis, Herabsetzung der Sehschärfe und Astigmatismus. Herabsetzung der Sehschärfe und Astigmatismus findet man allerdings so häufig, daß sie für die Diagnose Möbius-Syndrom keine Rolle spielen. In bezug auf die pathologisch-anatomische Seite nahm KUNN entweder Aplasie der Nervenzentren oder Aplasie der Muskulatur an.

Schließlich konnte HEUBNER (1900) mit seinem heute klassischen Sektionsbefund das pathologisch-anatomisch objektivierbare Substrat liefern, indem er eine Aplasie bzw. Hypoplasie der motorischen Hirnnervenkerne fand.

ZAPPERT (1910) faßt in seiner eingehenden Arbeit "Über infantilen Kernschwund" die Ergebnisse wie folgt zusammen:

- " 1. Die Bezeichnung "infantiler Kernschwund" ist nicht aufrecht zu erhalten.
2. Das Vorhandensein einer kongenitalen Kernaplasie ist, wenn auch selten, doch sichergestellt.
3. In einer großen Zahl von Fällen, namentlich von Lähmungen im Gebiet der Augenmuskeln und des Fazialis, ist eine periphere Erkrankung (Muskel, Nerv) erwiesen.
4. In vivo ist die Diagnose der angeborenen Kernaplasie kaum zu stellen, bei einseitigem Beweglichkeitsdefekt des Auges und bei einseitiger Fazialislähmung wohl sicher auszuschließen.
5. Angeborene echte Bulbärparalyse ist bisher nicht beobachtet worden.
6. Isolierte progressive Lähmungen im Bereich der Hirnnerven sind beim Kinde, abgesehen von Fällen reiner Dystrophia muscularis, fast nur in Form der Bulbärparalyse sichergestellt, aber in keiner Weise von den gleichartigen, häufigeren Erkrankungen beim Erwachsenen unterschieden. In diesen Fällen besteht wohl ein Kernschwund, aber es ist kein Anlaß vorhanden, von einem infantilen Leiden zu sprechen."

Auch diese Leitsätze sind heute teilweise durch neuere Erkenntnisse überholt und mehr von medizinhistorischem Interesse.

Ich habe mir in dieser Arbeit zum Ziel gesetzt, die gesamte Literatur, die sich seit Erstbeschreibung des Krank-

heitsbildes mit dem Thema "Möbius-Syndrom" befaßt, möglichst vollständig durchzuarbeiten. Bis auf einige wenige Publikationen, die bibliographisch nicht ermittelt werden konnten oder mir nicht zugestellt wurden, habe ich das gesamte kasuistische Material der Weltliteratur (206 Fälle) zusammengestellt und geordnet. Die chronologische Darstellung in einer tabellarischen Kurzform ist wohl recht gut in der Lage, dem Leser knapp, präzise und übersichtlich einen Gesamtüberblick über das Krankheitsbild mit seinen zahlreichen Einzelsymptomen zu verschaffen. Ich bin mir über die Nachteile einer solchen Tabelle im klaren, denn man kann darin keine detaillierte Beschreibung z.B. einer Extremitätenmißbildung geben, sondern muß versuchen, bestimmte Symptome unabhängig von Ausprägung und Schweregrad unter einem Oberbegriff in eine einheitliche Rubrik einzuordnen. Ich werde mich jedoch im Text bemühen, diese Lücken durch Einzelbeschreibungen zu schließen.

Ein weiterer wichtiger Punkt der Dissertation besteht in der Zusammenstellung der Symptomatik. Ich habe mich bemüht, alle Einzelsymptome entsprechend der Zahl der Beobachtungen aufzugliedern und ebenfalls in Form einer Tabelle dem Leser die Möglichkeit zu geben, sich kurz über die Wichtigkeit und Häufigkeit der Einzelsymptome zu orientieren. Genaue Ausführungen der verschiedenen Lähmungen und ihrer Symptomatik und der Extremitätenmißbildungen, Muskeldefekte und anderen assoziierten Anomalien folgen im Diskussions- teil. Dabei ordne ich vor allem nach Häufigkeit des Auftretens und auch nach topographischen Gesichtspunkten. Diese Aussage betrifft hauptsächlich die Hirnnervenlähmungen und Anomalien im Kopf-Hals-Bereich, zum Beispiel handele ich Zunge, Mundhöhle, Schlund und Kehlkopf nacheinander und im Zusammenhang ab.

Den Anlaß dazu, mich mit diesem seltenen Krankheitsbild zu befassen, gaben mir zwei kasuistische Beobachtungen von Möbius-Syndrom aus der genetischen Poliklinik Marburg von Professor WENDT.

2. Bericht über die Patientin C.W., ♀, 6 Jahre
(Nr. 129/74)

2.1. Vorgeschichte; Beurteilung der Eltern

Die Vorgeschichte beruht auf Angaben der Eltern unserer Patientin. Die Eltern sind gesund, auch zum Zeitpunkt der Konzeption traf diese Angabe zu.

Die Mutter ist körperlich und geistig gesund, trägt eine Brille (geringgradige Myopie) und zeigt vielleicht ein wenig enge Lidspalten.

Der Vater, ebenfalls körperlich und geistig gesund, hat als einzige Auffälligkeiten einen großen Augenabstand und ein verlängertes Zungenbändchen. Der klinische Eindruck eines Hypertelorismus ließ sich aufgrund des Hypertelorismusindex (Innerer Augenabstand mal 100, dividiert durch den äußeren Augenabstand > 38) nicht bestätigen. Bei einem inneren Augenabstand von 3,3 cm und einem äußeren von 10 cm ergab sich ein Index von 33,0 (Normalwert). Das verlängerte Zungenbändchen findet man auch beim Großvater des Kindes (väterlicherseits); es wirkt bei schneller Sprache etwas störend, das "R" kann nicht gut ausgesprochen werden. Es handelt sich dabei um eine recht häufig beobachtete, geringgradige Anomalie.

Die Geschwister des Mädchens, zwei 6 und 1 Jahre alte Jungen, sind gesund.

Die kleine Patientin wurde nach einer normalen Schwangerschaft aus Schädellage spontan und komplikationslos geboren. Dabei ging übermäßig viel Fruchtwasser (etwa 5 Liter) ab, es lag also ein Hydramnion vor. Die Geburtsmaße betrugen 3200 g Körpergewicht, 52 cm Länge und 34 cm Kopfumfang.

Das Kind entwickelte sich insgesamt gut, obwohl es schon in der Neugeborenenphase beim Stillen Milch durch die Nase

entleerte. Daraufhin stillte die Mutter nach wenigen Tagen ab, aber auch bei der Flaschenernährung kam es zu wiederholtem Verschlucken und Entleeren von Flüssigkeit durch die Nase. Das Mädchen lehnte schon früh die Flasche ab und begann mit 9 Monaten, hauptsächlich Brot zu essen. Jetzt wird sehr gern breiige Kost genommen.

Weiterhin findet man eine motorische Spätentwicklung; freies Sitzen war erst mit 9 Monaten, freies Stehen erst mit 2 Jahren möglich, Gehen an der Hand jedoch schon mit 1 1/2 Jahren. Auch zum heutigen Zeitpunkt fällt auf, daß das Mädchen gern etwas breitbeinig steht und auch unbeholfen breitbeinig geht.



Die Feinmotorik wirkt insgesamt noch unsicher; das Kind befindet sich, was das Zeichnen betrifft, im Kritzelstadium.

Die Zähne brachen mit 7 Monaten durch, und der Sprachanfang wird auf den 7. - 8. Monat terminiert. Zunächst sagte das Kind nur "Mama", mit 2 1/2 Jahren hat es alles nachgesprochen, jedoch sehr undeutlich und völlig entstellt.

Tagsüber ist es trocken und sauber, nachts näßt es noch ein.

Außer Masern und häufig auftretenden fieberigen Bronchitiden werden keine ernstlichen Erkrankungen angegeben. Der Mutter fiel eine Geräuschangst auf.

Interessant ist die Bemerkung, daß von den Eltern die Entwicklung des Mädchens als ganz eindeutig verzögert gegenüber den gesunden Brüdern bezeichnet wird.

2.2. Befunde

2.2.1. Körpermaße

Die verschiedenen Körpermessungen ergeben folgende Werte:

Körpergröße	102	cm	(25. Percentile)
Kopfumfang	53	cm	(97,5 Percentile)
Körpergewicht	19,3	kg	(75. - 90. Percentile)

Anhand der Denverkalen (Suchtest) können wir eine nur minimale Entwicklungsverzögerung feststellen. Die Konzentrationsfähigkeit ist altersgemäß, und das Kind macht einen geistig normalen Eindruck.

2.2.2. Gesicht

Besonders auffällig ist eine Bewegungsarmut im Bereich der mimischen Muskulatur, die besonders im Vergleich zu den Geschwistern des Mädchens deutlich zum Ausdruck kommt. Es handelt sich dabei um eine Parese aller Facialisäste, dabei ist die linke Gesichtshälfte stärker betroffen als

die rechte. Die Stirn kann gerunzelt werden, und der Augenschluß ist möglich: man findet jedoch mit dem palpierenden Finger eine Herabsetzung der Kraft beim willkürlich festen Zukneifen der Augen in den Musculi orbiculares oculi beiderseits, jedoch links mehr als rechts. Das Hoch- und Herabziehen der Mundwinkel ist beiderseits in gleichem Maße vorhanden, das Kind hat jedoch beträchtliche Schwierigkeiten beim Ausblasen einer Kerze (Mm. buccinatores).

Die Oberlider scheinen zu kurz und dünn zu sein, vielleicht sogar leicht hypoplastisch. Bei relativ zu breiter Nasenwurzel und engen Lidspalten liegt Epikanthus beiderseits vor. Der klinische Eindruck eines Hypertelorismus ist wohl auf die breite Nasenwurzel zurückzuführen; der Hypertelorismusindex zeigt mit 32,35 einen völlig normalen Wert (Innerer Augenabstand = 2,65 cm; äußerer Augenabstand = 8,2 cm).

Die Form der Stirn kann man vielleicht recht treffend als "Balkonstirn" bezeichnen.



2.2.3. EMG des Gesichts

Die nadelelektromyographische Untersuchung wurde am M. orbicularis oculi links durchgeführt. Untersuchungen weiterer Muskelpartien des Gesichts waren bei der starken Abwehr des Kindes leider unmöglich.

Im M. orbicularis oculi links konnte in Ruhe keinerlei Spontanaktivität nachgewiesen werden. Bei leichter Innervation waren vermehrt polyphasische Potentiale zu registrieren; bei maximaler Innervation kam nur ein gemischtes Muster mit Amplituden zwischen 1 und 2 mV zustande.

Die neurologische Beurteilung kann man kurz zusammenfassen: Keine Spontanaktivität in Ruhe; vermehrte Polyphasie bei leichter Innervation. Der Ausfall motorischer Einheiten ist deutlich erkennbar. Eine Myopathie ist sicher ausgeschlossen, der Befund spricht vielmehr für eine neurogene Ursache.

2.2.4. Nase:

Bei Rhinoskopie anterior und posterior ist die Nase ohne pathologischen Befund.

2.2.5. Mundhöhle:

Die Zunge ist nach allen Seiten frei beweglich und kann gut herausgestreckt werden; die Tonsillen sind hyperplastisch.

Es findet sich eine Funktionsstörung des weichen Gaumens bei einem zu kurzen, hypoplastischen Gaumensegel und einer unbeweglichen Uvula bifida. Der Abstand zwischen Rachenhinterwand und Gaumensegel ist eindeutig zu groß. Bei der Phonation wird das Gaumensegel symmetrisch leicht angehoben, ebenso beim Pressen. Bei einer späteren Untersuchung (1976) findet sich ein zu kurzes, hypoplastisches Gaumensegel mit Gaumensegeltiefstand links

(Kulissenphänomen links) und Uvuladeviation nach rechts. Dieser Befund spricht eindeutig für eine Gaumensegellähmung links. Die Bewegungen des Gaumensegels bei der Phonation sind sehr schwach, kaum merklich. Beim Pusten entweicht Luft durch die Nase.

Der Versuch, ein EMG des weichen Gaumens abzuleiten, scheiterte auch nach Sedierung an dem energischen Widerstand des Kindes.

Eine Gaumenspalte, auch eine submuköse Spalte, ist sicher ausgeschlossen.

Die Funktionsstörung des weichen Gaumens hat bereits zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Sprachentwicklung im Sinne einer universellen Dyslalie und einer Rhinolalia aperta geführt. Außerdem fehlen die von den Lippen gebildeten Laute (Labiale) bzw. sind unverständlich. Diese Phänomen ist auf eine Funktionsstörung im Innervationsgebiet des Nervus facialis zurückzuführen.

Eine genaue Analyse der Sprachdefekte, ausgeführt von einem Sprachheilpädagogen, füge ich später an.

2.2.6. Ohren:

Auffällig sind die kleineren, dysplastischen Ohrmuscheln und die engen äußeren Gehörgänge. Die Trommelfelle sind intakt und reizlos.



Das Audiogramm läßt eine geringe Schwerhörigkeit erkennen mit einem Hörverlust von 30 dB beiderseits. Dabei ist der Sprachbereich nicht erfaßt. Dieser Befund deutet nach Ansicht der Otologen nicht auf eine Lähmung oder Parese des Nervus vestibulocochlearis (N. VIII) hin.

2.2.7. Augen:

Außer einer geringgradigen Hyperopie und einem regulären Astigmatismus finden sich keine pathologischen Befunde. Bei dem klinisch auffälligen Strabismus divergens handelt es sich um alternierendes Begleitschiel (Strabismus divergens concomitans alternans); Lähmungsschiel (Strabismus paralyticus) ist nach genauer ophthalmologischer Untersuchung ausgeschlossen. An beiden Augen fällt ein leichter Epikanthus auf.

Der klinische Verdacht auf einen Hypertelorismus konnte, wie schon erwähnt, durch den Hypertelorismusindex nicht bestätigt werden.

2.2.8. Weitere neurologische Prüfungen:

Eine eingehende Prüfung des Geruchs und Geschmacks war nicht möglich, da das Kind stark erkältet war und sich zudem heftig wehrte.

Die Reflexe sind lebhaft und normal auslösbar. Die Sensibilität ist regelrecht.

Es läßt sich keine Spastik nachweisen, und es finden sich keine Hinweise auf Muskelatrophien, Lähmungen von Stamm- und Extremitätenmuskeln und Extremitätenmißbildungen. Koordinationsstörungen liegen nicht vor.

2.2.9. EEG

Das EEG ist altersgemäß und ohne pathologischen Befund.

2.2.10. Röntgenaufnahmen des Schädels (a.p. und seitlich)

An den Schädelnähten ist kein Anhalt für eine Steigerung des Schädelinnendruckes. Der von uns gemessene Schädelumfang (53 cm) liegt unter Berücksichtigung der Standardabweichung innerhalb der 97,5. Percentile, allerdings an der oberen Normgrenze (97,5. Percentile = 51,7 cm + 1,3 cm Standardabweichung). Da wir außerdem den Eindruck hatten, der Hirnschädel sei zu groß im Verhältnis zum Gesichtsschädel, haben wir die Schädelmaße nach dem dreidimensionalen Schädelindex (F. SCHMIDT) ausgemessen:

Größte Schädel länge	20,5 cm
Größte Schädel höhe	17,5 cm
Größte Schädel breite	<u>16,0 cm</u>
Schädelumfang	54,0 cm

Nach diesen Messungen liegt ein geringgradig und proportioniert vergrößerter Hirnschädel vor ohne Anhalt auf Hydrocephalus und andere pathologische Befunde.

2.2.11. Prüfung der Intelligenz und sprachheilpädagogische Untersuchung

Durch die Sprachbehinderung ist das Mädchen in seiner Intelligenzentwicklung behindert. Nach dem KRAMER-Test erreichte es (1974) nur einen IQ von 70; mit dem sprachfreien SON-Test zeigte sich allerdings eine fast altersgemäße (durchschnittliche) Begabung, die einem IQ von 95 entspräche. Ich führe die Befunde im einzelnen auf.

1. Sprachverständnis: normal

2. Wortfindung: (geprüft anhand einer Serie von 40 Abbildungen einfacher Gegenstände und Tiere aus dem kindlichen Erfahrungsreich). Davon bezeichnete es 31 spontan, 9 mußten ihm vorgesprochen werden. Die Leistungen sind nicht ganz altersentsprechend, was wohl mit der Einschränkung seiner aktiven sprachlichen Ausdrucksmöglichkeit zusammenhängt.

3. Lautbildung: Das Kind kann zwar alle Vokale einschließlich der Um- und Zwielaute bilden, - sie klingen aber durchweg nasal.
Bei den Konsonanten fehlen: sch, z, s, g, k, f und r.
Im Anlaut gelingen lediglich: m, n, h, ch2 und ng.

Beispiele: Baum = Aum, Blume = Uhme, Papa = A'a, Fahne = Chahne, Frosch = Choach (beidesmal ch2), quak, quak = nga, nga, Würfel = Hä-hl, Tisch = Ich, (ch1), Schmetterling = Ch2mä'ö'mim, Springbrunnen = Ing'unnen, Ring = Hing, Knopf = Mab, Gabel = A'böl, Jäger = Wä'ö, Hund = Ch2unn, Schrank = Ch2ch2amb.

4. Satzbildung: Beim Versuch, Sätze von 6 und mehr Wörtern nachzusprechen, werden nur einzelne Wörter (z.T. in anderer Reihenfolge), nicht mehr das Satzganze, rhythmisch erfaßt.

Beispiel: Ich esse gerne die süße Suppe = äne ächle ü(s)e Up'hä (gerne esse süße Suppe).
Danach könnte eine leichte dysgrammatische Störung vorliegen. Ob dies zutrifft, läßt sich bei den schwer verständlichen spontanen Äußerungen kaum sicher beurteilen.

Zusammenfassung: Knapp durchschnittlich begabtes Mädchen im Vorschulalter mit einer erheblichen, organisch bedingten Sprachbehinderung und sekundären, vorwiegend milieubedingten Verhaltensauffälligkeiten (wohl vor allem auf verwöhnende Erziehung zurückzuführen:

mißlaunig und weinerlich).

Eine Sprachheilbehandlung wurde den Eltern dringend empfohlen.

2.2.12. Chromosomenanalyse

Eine Chromosomenanalyse aus der Kultur peripherer Lymphozyten wurde durchgeführt. Die Chromosomenuntersuchung weist bei Orcein- und Giemsa-Banden-Färbung einen normalen weiblichen Karyotyp 46, XX nach. Es gibt keinen Anhalt für numerische oder strukturelle Anomalien.

2.2.13. Hautleistenbefund

Ich gebe den insgesamt normalen Hautleistenbefund im Detail wieder.

<u>Fingerbeeren</u>	rechts	links
1	W 24-14	S 19-0
2	S 9- 0	S 9-0
3	Bt 0- 0	S 0-4
4	S 21- 0	S 13-0
5	S 17- 0	S 16-0
Indiv. Musterwert	40	
Absol. Leistenzahl	146	
Gesamtleistenzahl	132	
Faktor-V	24	
Faktor-R	24	
Faktor-U	7	
W-S-B-Zahl	1 - 8- 1	
atd-Winkel	rechts: 50 ⁰	links: 51 ⁰
a-b-Wert	rechts: 41	links: 47
<u>Handformel</u>	rechts: 11.7.7.3. - t - 0.0.0.0.1	
	links : 9.7.5".1. - t - 0.0.0.0.1	

2.2.14. Laborwerte

Blut:

BSG, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Serumelektrophorese, Transaminasen, CPK, Kreatinin und Cholesterin liegen im Normbereich.

Das rote, weiße und Differentialblutbild sind normal, und der Cardiolipin-Test, der Sabin-Feldmann-Test und die Komplementbindungsreaktion (KBR) auf Toxoplasmose sind negativ.

Urin:

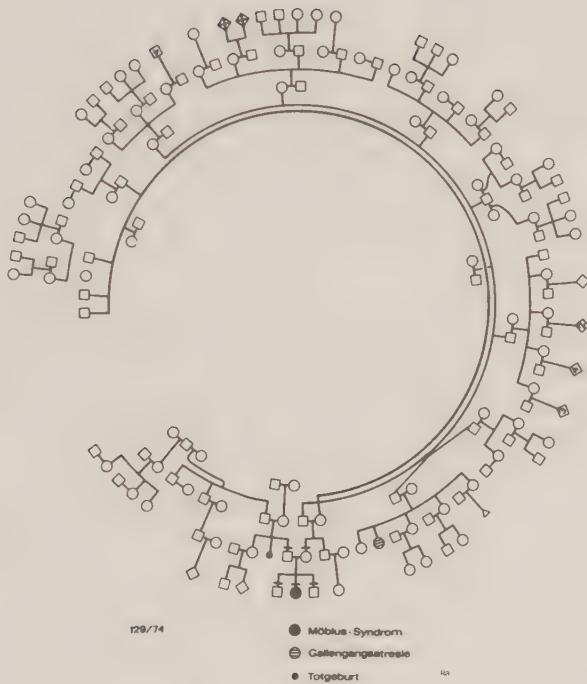
Keine pathologischen Befunde.

2.2.15. Analyse des Sozialverhaltens (kinderpsychiatrische Station)

Das Mädchen spielte ausdauernd und konzentriert mit Puzzles und Steckspielen, jedoch meistens allein. Ihr Verhalten gegenüber den anderen Kindern kann man als unsozial bezeichnen, da sie ihnen häufig etwas wegnahm und nur unter Weinen bzw. Geschrei zurückgab. Sie suchte engen Kontakt zu mehreren erwachsenen Personen, lehnte die anderen jedoch ab und verhielt sich scheu und zurückhaltend, weinte manchmal sogar, wenn Fremde sie ansprachen. Manchmal bekam sie auch Wut- und Schreikrämpfe, insgesamt war ihre Grundstimmung jedoch freundlich. Ihr Verhältnis zu den Eltern war sehr eng und gut. Sie fühlte sich durch ihre Sprachstörung nicht behindert und zeigte keine Minderwertigkeitskomplexe. Die von den Eltern angegebenen Einschlafstörungen wurden hier nicht beobachtet.

2.3. Stammbaum

Die übersichtlichste Form, um erbliche Krankheiten beurteilen zu können, stellt der Familienstammbaum dar. Bei der kleinen Patientin zeigt sich eindeutig, daß hier das Möbius-Syndrom erstmalig in der Familie auftritt.



2.4. Zusammenfassung

Es handelt sich um eine jetzt sechs Jahre alte Patientin. Die Eltern und zwei Geschwister sind gesund. Bei der Geburt wurde ein Hydramnion diagnostiziert; die Fruchtwassermenge betrug etwa fünf Liter. Auffällig wurde das Kind erstmalig durch Saugstörungen in der Neugeborenenzeit, als es beim Stillen regelmäßig Milch durch die Nase entleerte.

In der Kleinkindperiode fiel eine motorische Spätentwicklung auf.

Die Diagnose Möbius-Syndrom wird durch folgende Befunde untermauert. Die Bewegungsarmut der mimischen Muskulatur beruht auf einer elektromyographisch bestätigten Parese aller Facialisäste, links stärker als rechts.

Bei der Schielstellung der Augen handelt es sich um einen Strabismus divergens concomitans alternans.

Besonders auffällig ist das zu kurze, hypoplastische Gaumensegel, das einen dichten Abschluß des Epipharynx nicht gewährleisten kann, da es die Rachenhinterwand nicht erreicht. Gaumensegeltiefstand links (Kulissenphänomen) und Uvuladeviation nach rechts sind eindeutige Zeichen einer linksseitigen Gaumensegellähmung. Die Bewegungen bei der Phonation sind minimal, Luft entweicht durch die Nase. Es resultieren universelle Dyslalie und Rhinolalia aperta und eine Störung bei der Aussprache der Labiale, die jedoch auf dem Funktionsausfall von Facialisfasern beruht. Die hochgradigen Sprachstörungen werden durch einen Logopäden behandelt.

Weitere Auffälligkeiten bestehen in einem Epikanthus und einer leichten Dysplasie beider Ohrmuscheln.

3. Bericht über den Patienten D.G., 3, 29 Jahre (Nr. 64/76).

3.1. Vorgeschichte

Während der Schwangerschaft mußte sich die Mutter wegen einer Parametritis, einer Entzündung des parametranen Bindegewebes, in ärztliche Behandlung begeben. Die Therapie erfolgte mit Sulfonamiden und Kurzwellenbestrahlungen. Der Zeitpunkt dieser Behandlung fiel in die Frühschwangerschaft, wahrscheinlich in die 4. - 5. Schwangerschaftswoche. Den Namen des eingenommenen

Präparates konnten wir nicht in Erfahrung bringen. Sonst verlief die Schwangerschaft regelrecht.

Die Geburt erfolgte durch die Forceps. An dem sonst gesunden Kind fielen unmittelbar nach der Entbindung eine linksseitige Gesichtslähmung und eine Symbrachydaktylie der linken Hand auf. Später wurden zudem Augenmuskellähmungen beiderseits bemerkt.

Auf die Frage nach Infektionskrankheiten im Kindesalter gab der Patient Masern, Keuchhusten und Windpocken an.

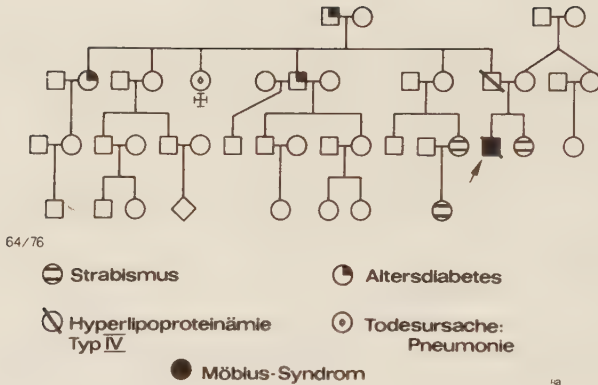
Im Alter von 7 Jahren erlitt der Patient eine leichte Commotio mit Galea-Platzwunde links. Im Alter von 10 Jahren erfolgte die operative Behandlung der fehlgebildeten linken Hand, sie bestand in einer Trennung der Schwimmhäute zwischen dem 3. - 5. Finger.

Die operative Korrektur des Strabismus convergens wurde im Alter von 23 Jahren vorgenommen. Im Frühjahr 1974 führte man eine Tarsorrhaphie, d.h. eine operative Lidspaltenverengerung am linken Auge durch. Aufgrund der congenitalen Facialisparesie war dieses Auge durch eine Keratitis e lagophthalmo bzw. durch ein Ulcus corneae stark gefährdet.

3.2. Stammbaum und Familienanamnese

Im Stammbaum fällt eine gewisse Häufung von Altersdiabetes auf. Bei dem Patienten und seinem Vater ist eine Hyperlipoproteinämie Typ IV bekannt.

Väterlicherseits liegt eine Häufung von Schielstellungen der Augen vor, auch die Schwester des Probanden ist betroffen. Das Möbius-Syndrom tritt erstmalig in der Familie auf.



3.3. Untersuchungsbefunde

3.3.1. Körperlicher Befund

Es handelt sich bei dem Patienten um einen pyknisch-athletischen Mischtyp mit multiplen Naevuszell-Naevi am gesamten Integument. Allgemein internistisch finden sich keine pathologischen Befunde und keine Besonderheiten, abgesehen von einer Dysmelie der oberen Extremitäten.

Klinisch ist an der linken oberen Extremität eine Symbrachydaktylie des 2. - 5. Fingers zu diagnostizieren. Die Schwimmhäute zwischen dem 2. - 5. Finger sind operativ entfernt worden; retrospektiv und anhand der Operationsnarben läßt sich feststellen, daß sie etwa 1 cm hoch waren, das proximale Interphalangealgelenk wird jedoch an keinem Finger erreicht.

Der 1. - 4. Finger sind deutlich verschmächtigt und verkürzt, man kann klinisch ohne Zweifel von Brachydaktylie sprechen. Aufgrund der Beugekontraktur des 2. - 4. Fingers liegt auch eine Kamptodaktylie vor.

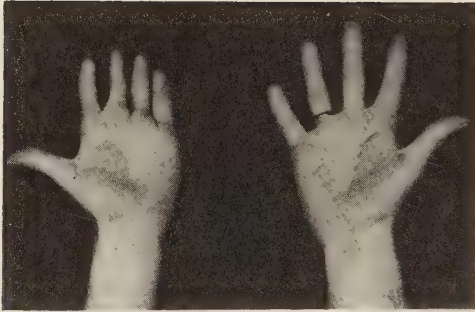
Die Röntgenbilder demonstrieren eindrucksvoll, daß die diffuse Verschmächtigung auch des linken Unterarmes, der linken Hand und des Kleinfingers nicht nur die Weichteile, sondern auch das knöcherne Skelett betrifft (siehe Röntgenbefunde).

Zusammenfassend liegt also eine Hypoplasie des Unterarmes und der Hand und eine Symbrachydaktylie links vor.

Röntgenologisch konnte auch eine deutliche Verschmächtigung der rechten Hand im Sinne einer Brachymesophalangie, stärker an der ulnaren Seite, festgestellt werden.

Eine Überstreckung der Handgelenke und der Kleinfingergelenke, wie sie bei zerebralen, insbesondere bei infantilen Hemiplegien und Minderwuchs gefunden werden, liegt nicht vor.

Die Reflexe an den oberen Extremitäten sind seiten- gleich. Sichere, grobe Paresen liegen nicht vor. Das könnte jedoch nur durch Elektromyographie einwandfrei ausgeschlossen werden, zu der der Patient seine Zustimmung leider nicht gab.



3.3.2. Laborwerte

Alle Laborwerte liegen im Normbereich; ich führe sie im einzelnen auf.

Elektrolyte: Na 137 mVal, K 4,2 mVal, Ca 5,23 mVal,
Cl 99 mVal.

Blutbild: Leukozyten $9100/\text{mm}^3$, Erythrozyten 5,18
Mill./ mm^3 , Hämoglobin 17,2 g %, HbE 33pg.

Differential-
blutbild: Segmentkernige neutrophile Granulozyten
70 %, Lymphozyten 25 %, Monozyten 5 %.

Nüchternblutzucker 76 mg %.

Cardiolipintest (KBR auf Lues) negativ.

Urin: Zucker $\emptyset$, EW $\emptyset$, Urobilinogen normal.

Urinsediment: Schleim, Bakterien, 0-2 Leucozyten.

3.3.3. Neurologischer Befund

Zunächst berichte ich über die Hirnnervenbefunde, da sie beim Möbius-Syndrom die größte Rolle spielen.

3.3.3.1. Gesicht

Auffällig ist die mimische Starre, die auf der linken Gesichtshälfte dominiert, jedoch auch den Stirnast der rechten Seite erfaßt. Auf der rechten Seite ist nur der Stirnast des N. facialis paretisch, alle anderen Gesichtspartien zeigen volle Beweglichkeit und keine Muskelatrophie.

Links sind die oberen Gesichtspartien, Stirn-, Augen- und Wangenregion komplett gelähmt. Der Lagophthalmus links, -ein Bell-Phänomen ist deutlich sichtbar-, wurde durch eine Tarsorrhaphie operativ behandelt. Trotz Tarsorrhaphie, der operativen Verengung der Lidspalte bei drohender Keratitis e lagophthalmo, ist der Lid-schluß am linken Auge noch immer inkomplett.

Die Mund- und Kinnpartie ist auf der linken Gesichtshälfte deutlich paretisch. Man erkennt die Parese besonders gut, wenn der Patient lächelt; in Ruhe ist sie kaum sichtbar, zumal die gelähmten Partien nicht herabhängen und nur diskrete Muskelatrophien vorliegen.

Abgesehen von den kosmetischen und Bewegungsdefekten der mimischen Muskulatur sind keine Funktionseinschränkungen zu beobachten, wie z.B. eine Störung der Labiallaute.

Der Verteilungstyp der Facialislähmung erscheint atypisch, kommt aber in dieser ungewöhnlichen Form beim Möbius-Syndrom deutlich gehäuft vor und kann gewisser-

maßen zu den Charakteristika des Krankheitsbildes gezählt werden.

Leider kann ich keinen EMG-Befund der mimischen Muskulatur zur vollständigen Dokumentation beifügen, da der Patient nicht bereit war, ein EMG durchführen zu lassen.

3.3.3.2. Augen

Die Schielstellung der Augen wurde erstmalig 1971 in der Universitätsaugenklinik Gießen behandelt. Es lag ein Strabismus convergens mit Rechtsfixation und anormaler Netzhautkorrespondenz vor; das linke Auge war amblyop. Die zu dieser Zeit stark störende Diplopie konnte durch Prismenkorrektur deutlich gebessert werden, die Doppelbilder störten nach Angaben des Patienten nicht mehr.

Das linke Auge stand in Adduktion. Abduktion war nicht möglich, Hebung und Senkung jedoch frei. Beim Abdecken war Nystagmus auslösbar. Das Bell'sche Phänomen war beiderseits positiv. Am linken Auge war kompletter Lidschluß nicht möglich, das untere Tränenpünktchen evertiert. Eine operative Korrektur des beginnenden Ektropions wurde vorgeschlagen, gegebenenfalls auch der Schielstellung sowie der Zwangshaltung.

Für das rechte Auge wurde eine Abduktionsstellung bei fehlender Abduktion und eingeschränkter Konvergenz angegeben. Auch hier waren Hebung und Senkung des Bulbus nicht beeinträchtigt.

Am linken Auge war die Beweglichkeit in der Horizontalen fast völlig aufgehoben. Bei Untersuchung an der Spaltlampe fand sich links ein leichter Epithelschaden im unteren Bereich der Cornea.

1972 erfolgte die stationäre Aufnahme in die oben genannte Klinik zur Schieloperation. Der Eingriff bestand in einer Internus-Rücklagerung um knapp 3,0 mm und einer Abducens-Myektomie (4,5 mm) am linken Auge.

Bei der Aufnahme stellte man einen Nystagmus mit minimaler rotatorischer Komponente fest, später einen zeitweise deutlichen Horizontalnystagmus mit rotatorischer Komponente.

Der Fundus war auf beiden Seiten ohne pathologischen Befund. Bei Linksfixation wurde eine Zwangshaltung mit Kopfdrehung nach links eingenommen, bei Rechtsfixation keine Zwangshaltung.

Die Augenmotilität war beiderseits in der Horizontalen praktisch komplett eingeschränkt, in der Vertikalen war beiderseits volle Beweglichkeit zu notieren.

Weitere Befunde:

Trägt:

rechts: -3,25 komb mit -0,5 cyl AO

links: Plan

Visus cc:

rechts: 1,2 ZR

links: 0,2 p ZR

Fixation:

rechts: foveolar

links: 2° nasal, keine Änderung der Fixation in Adduktion.

Bei einer Nachuntersuchung 1976 konnten die Befunde der Gießener Universitätsaugenklinik bestätigt werden. Ich fasse daher zusammen. Mm. rectus internus und externus sind beiderseits gelähmt. Somit liegt eine Parese des N. III und eine Lähmung des N. VI beiderseits vor.

Nach operativer Korrektur des Strabismus ist noch eine leichte, kaum merkliche Konvergenzstellung des linken Auges vorhanden. Auch nach einer Tarsorrhaphie (1974) bleibt der Lidspaltenschluß links unvollständig.

Auffällig sind der Horizontalnystagmus mit rotatorischer

Komponente und ständige, mitunter seitlich gerichtete, saccadierende Einstellungsbewegungen des Kopfes, die offenbar die fehlende Funktion der horizontalen Augenmuskeln kompensieren. Man findet diese saccadierenden Einstellbewegungen sonst eher bei Kleinhirnprozessen.

Gesichtsphotographien veröffentliche ich auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten nicht.

3.3.3.3. Weitere Hirnnervenbefunde

Bei der letzten neurologischen Untersuchung (1976) ist eine fragliche diskrete Glossopharyngeusschwäche rechts mit geringer Verziehung des weichen Gaumens und der Uvula festgestellt worden. Sonst liegen keine krankhaften Befunde in dieser Region vor, der Patient hat keine Schluckstörungen und keine sonstigen Beschwerden.

Funktionsstörungen und Ausfälle im Bereich der anderen Hirnnerven konnten nach sorgfältiger Untersuchung ausgeschlossen werden.

3.3.3.4. Allgemeiner neurologischer Status

Abgesehen von den Hirnnervenbefunden (Lähmungen bzw. Paresen des N. facialis beiderseits und des N. oculomotorius und N. abducens beiderseits und fragliche Lähmung des N. glossopharyngeus rechts) konnten bei genauester neurologischer Untersuchung keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Alle Reflexe sind unauffällig und seitengleich auslösbar. Muskeltonus und grobe Kraft sind regelrecht, abgesehen von der mimischen Muskulatur links sind keine Muskelatrophien feststellbar. Fibrilläre und faszikuläre Zuckungen, Myoklonien, Krämpfe kommen nicht vor.

Die Blasen- und Mastdarmfunktion, ebenso die vita sexualis sind normal; Bewegungs-, Lage- und Vibrationsgefühl sind unauffällig.

Die Prüfungen der Koordination wurden durchgeführt und zeigen keine pathologischen Befunde. Ziel-, Strich-, Zehen- und Fersengang sind unbehindert, Rombergscher Versuch, Unterbergscher Tretversuch, Vorhalteversuch, FNV, KHV, Barany, Diadochokinese sind normal.

Sprache, Gnosie, Lesen und Schrift sind völlig unauffällig.

Als vegetative Stigmata sind Hyperhidrosis an Handinnenflächen und Fußsohlen zu nennen.

Die Sensibilität (Berührung, Schmerz, Temperatur, epikritische Sensibilität, Stereognosie) sind am ganzen Körper ohne pathologischen Befund.

3.3.3.5. Hirnelektrischer Befund

Über den hinteren Hirnabschnitten wird als Grundaktivität eine Alpha-Wellenfolge niedriger Amplitude mit einer Frequenz von 9-11/sec registriert. Frontal, zentral und besonders temporal sieht man eine Einstreuung von unregelmäßigen Theta-Wellen.

Ein sicher verwertbarer Seiten- oder Herdhinweis, ebenso hypersynchrone Aktivität fehlen.

Unter Hyperventilation über 3 Minuten heben sich über fronto-temporalen Ableitpunkten vereinzelt höhergespannte Alpha-Theta-Gruppen mit Rechtsbetonung aus der Grundaktivität heraus.

Zusammenfassende Beurteilung: Die Grundaktivität liegt im Normbereich. Unter Hyperventilation zeigt sich vereinzelt Auftreten fronto-temporal betonter Gruppenaktivität mit leichter Rechtsbetonung. Diesem Befund dürfte eine sichere pathologische Bedeutung nicht zukommen.

3.4. Röntgenbefunde

3.4.1. Röntgenbefund des Schädels

Es liegt ein Schädel normaler Form und Größe vor mit

zartem, median stehendem Falxschatten. Epiphysenkalkschatten sind a.p. und seitlich nicht erkennbar. Pathologische intrakranielle Verkalkungen sind nicht erkennbar.

Die Sella turcica ist nach Form, Größe und Begrenzung regelrecht mit kräftiger retrosellärer Bandverkalkung. Pyramidenkanten und übrige Basis sind ohne pathologischen Befund; die Nasennebenhöhlen frei.

Am Gesichtsschädel finden sich keine Besonderheiten.

Die Röntgenaufnahmen des Schädels sind ohne pathologischen Befund.

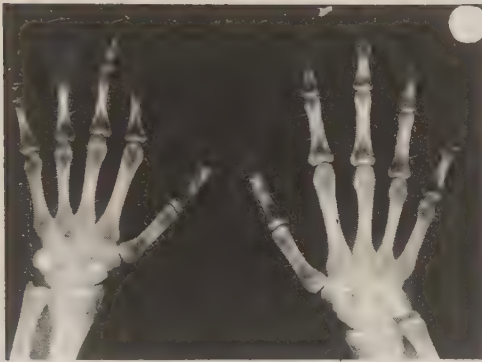
3.4.2. Röntgenbefund beider Hände d.v.

Es zeigt sich eine Hypoplasie des linken Handskelettes und auch des linken distalen Radius-Endes gegenüber rechts. Zusätzlich fällt an der linken Hand eine Brachymesophalangie (stummelartige Verkürzung der Mittelphalangen) der Finger 2,3,4 und 5 auf. Der erste Strahl ist unverändert.

An der rechten Hand liegt ebenso eine Brachymesophalangie isoliert nur im Bereich des Kleinfingers vor.

Durch geringe keilförmige Verformung der stummelartig verkürzten Mittelphalangen der linken Hand stehen die Endphalangen teilweise leicht schief darauf (geringe seitliche Klinodaktylie).





3.4.3. Röntgenbefund beider Sprunggelenke a.p. und Füße dpl.

Pathologische Befunde sind nicht zu erheben.

3.5. Hautleistenbefund

Ich gebe den insgesamt normalen Hautleistenbefund im Detail wieder.

<u>Fingerbeeren</u>	rechts	links
1	S 17 - 0	Ws 18 - 3
2	S 0 - 12	B 0 - 0
3	W 11 - 9	Ws 7 - 3
4	S 16 - 0	Bs 0 - 0
5	S 8 - 0	S 11 - 0

Indiv. Musterwert	42
Absol. Leistenzahl	115
Gesamtleistenzahl	100
Faktor-V	18
Faktor-R	18
Faktor-U	18
W-S-B-Zahl	3 - 5 - 2
atd-Winkel	rechts: 36° links: nicht auswertbar
a-b-Wert	rechts: 33 links: nicht auswertbar
<u>Handformel</u>	rechts: $11/11.9.7.5' - tt^u - L^r.O.O.L.D.$ links : nicht auswertbar

Aufgrund der mangelnden Qualität und Ausführung waren der atd-Winkel, der a-b-Wert und die Handformel links nicht zu beurteilen.

Es zeigten sich keine Auffälligkeiten im Hautleisten- und -furchensystem.

3.6. Untersuchung der Familienangehörigen

Der Vater des Patienten ist ein gesunder, mittelgroßer Mann mit normal proportioniertem, athletisch-pyknischen Körperbau. Außer einer Hyperlipoproteinämie Typ IV sind bei ihm keine Krankheiten bekannt.

Bei der körperlichen Untersuchung ergibt sich kein Anhalt für Extremitätenmißbildungen, Muskeldefekte und Paresen. Die Hirnnerven sind bei genauer Prüfung normal.

Auch bei der Mutter des Patienten handelt es sich um eine völlig gesunde Frau ohne Mißbildungen, Hirnnerven- oder sonstige Lähmungen und ohne Muskeldefekte.

Die Schwester des Probanden (24 Jahre) bietet im Gespräch und bei der körperlichen Untersuchung keine Krankheitszeichen und groben Mißbildungen. Die Hirnnerven sind bei genauer Prüfung ausnahmslos ohne pathologischen Befund; anamnestisch ist lediglich eine Amblyopie links

bei jetzt operativ korrigierter Schielstellung der Augen zu ermitteln.

Der neurologische Befund ist unauffällig, es besteht kein Anhalt für eine Verminderung der groben Kraft, Muskeldys- und -aplasien und Paresen. Beide Hände sind auffallend grazil bei normaler Proportionierung. Insgesamt handelt es sich um eine gesunde junge Frau.

3.7. Zusammenfassung

In der Familie des 29 Jahre alten männlichen Patienten ist erstmalig ein Möbius-Syndrom beschrieben worden. Die Geburt erfolgte mit Hilfe der Forceps, und unmittelbar nach der Entbindung wurde eine linksseitige Gesichtslähmung und eine Symbrachydaktylie der linken Hand diagnostiziert.

Außer der Symptomatik des Möbius-Syndroms und einer Hyperlipoproteinämie Typ IV konnten anhand genauer internistischer und neurologischer Untersuchungen keine weiteren Erkrankungen bei dem Patienten festgestellt werden.

Die Diagnose Möbius-Syndrom beruht wie bei der kleinen Patientin auf einer Kombination angeborener Hirnnervenschwächen. In diesem Fall liegt eine Gesichtslähmung der typischen Form vor, die oberen Facialisäste sind stärker betroffen als die unteren. Rechts ist nur der Stirnast paretisch, links sind Stirn-, Augen- und Wangenpartie komplett gelähmt, Mund- und Kinnregion paretisch.

Die Augenmuskellähmung betrifft die Mm. recti externi (Nn. abducentes) und die Mm. recti interni (Nn. oculomotorii) beiderseits.

Alle anderen Hirnnerven sind ohne pathologischen Befund, wenn man von einer fraglichen, leichten Gaumensegelparese rechts (N. glossopharyngeus) absieht.

Weitere typische Symptome des Möbius-Syndroms sind der Strabismus convergens und die Fehlbildung an beiden

oberen Extremitäten. Dabei handelt es sich um eine Brachymesophalangie am Kleinfinger der rechten Hand und eine diffuse Hypoplasie des Unterarmes und der Hand links. Im Röntgenbild sieht man eine Hypoplasie des linken Handskelettes und des linken distalen Radius-Endes gegenüber rechts. Außerdem liegt eine operativ getrennte Syndaktylie des 2. - 5. Fingers links vor. Der 1. - 4. Finger links sind deutlich verschmälert und verkürzt (Brachydaktylie); und am 2. - 4. Finger fällt eine Beugekontraktur auf (Kamptodaktylie). Röntgenologisch liegt eine Brachymesophalangie der Finger 2,3,4 und 5 vor und eine Klinodaktylie. Die Syndaktylie beschränkt sich auf die Weichteile.

Auch dieser Patient demonstriert das typische Krankheitsbild des Möbius-Syndroms.

4. Diskussion der Symptomatik

4.1. Definition des Krankheitsbildes

Die heutige Definition des Möbius-Syndroms beinhaltet eine Kombination von angeborenen Hirnnervenlähmungen, häufig vergesellschaftet mit Extremitätenmißbildungen und anderen Anomalien. Die Lähmungen sind stationär, nicht fortschreitend während des ganzen Lebens und können in wenigen Fällen eine geringe Tendenz zur Besserung aufweisen. EVANS (1955) beschrieb drei Fälle, ADAMS et al. (1962) und HENDERSON (1939) je einen, bei denen sich im Laufe von einigen Jahren die Facialislähmung besserte. Bei WOILLET et al. (1971) kam ein Fall zur Beobachtung, bei dem eine Besserung der Abducenslähmung eintrat.

In den meisten Fällen von Möbius-Syndrom findet man sozusagen als Leitsymptom eine Gesichtslähmung, einseitig oder doppelseitig, meist jedoch doppelseitig, komplett oder inkomplett. Bei den inkompletten Formen kommen Fälle mit kompletter Lähmung einzelner Facialisäste bei vollständig erhaltener Funktion anderer vor, aber auch Fälle

mit Paresen, also Verminderung der funktionsfähigen motorischen Einheiten im gesamten Facialisgebiet.

In Kombination mit der Gesichtslähmung wird als zweites Kardinalsymptom eine meist bilaterale komplette oder inkomplette Abducenslähmung beobachtet. Der allgemein verwendete Terminus im englischen Schrifttum lautet:

"inability to abduct either eye beyond the midline"

(HARRISON und PARKER, 1960). Als Minimalkriterium in der Diagnostik des Möbius-Syndroms gilt die angeborene, nicht fortschreitende Lähmung der Hirnnerven VI und VII.

Daneben treten Lähmungen weiterer Hirnnerven auf:

Oculomotorius, Trochlearis, Hypoglossus u.a.

Lähmungen der Hirnnerven I und II wurden nie beobachtet, nur RUBINSTEIN et al. (1975) beschrieben einen Fall mit Möbius-Syndrom, peripherer Neuropathie (Morbus Charcot-Marie-Tooth) und Kallmann-Syndrom (Anosmie und hypogonadotrophischer Hypogonadismus). Man kann, von dieser Beobachtung ausgehend, jedoch wahrscheinlich nicht behaupten, daß die Anosmie Bestandteil des Möbius-Syndroms ist.

Angeborene isolierte Hirnnervenlähmungen gehören nicht zum Möbius-Syndrom, wenn auch manche Autoren (PITNER et al., 1965 und VAN DER WEIL, 1957) von "forme fruste" sprechen und diese Fälle sogar in ihre Statistik einbeziehen (ADAMS et al., 1962).

Auf die begleitenden Extremitätenmißbildungen, von denen besonders der angeborene Klumpfuß zu nennen ist, auf die angeborenen assoziierten Muskeldefekte und weitere Anomalien gehe ich später im einzelnen ein.

4.2. Die Gesichtslähmung und ihre verschiedenartige Symptomatik

Die Diagnose Möbius-Syndrom kann bei einem jungen Säugling mit doppelseitiger kompletter Facialislähmung sehr schwierig sein, ist jedoch bei aufmerksamer Beobachtung schon in den ersten Lebenstagen und -wochen möglich. Gewöhnlich manifestiert sich die Gesichtslähmung während der ersten Lebenstage durch unvollständigen Lidschluß und Saug Schwierigkeiten. Noch deutlicher erkennbar wird sie nach wenigen Wochen, wenn das Gesicht des Säuglings auch beim Lachen und Weinen ganz starr und unbeweglich bleibt. Außerdem steht der Mund bei gespitzten, vorgestülpten Lippen häufig etwas offen; die Mundwinkel hängen herab. Mit einer genauen Beschreibung des Gesichtes in den Einzelbeobachtungen beschäftigen sich viele Autoren.

Als charakteristisch für das Möbius-Syndrom gilt das maskenartige, starre, ausdruckslose Gesicht, das, völlig glatt und faltenlos, jeglicher Mimik entbehrt und damit jeder Möglichkeit, der Außenwelt irgendwelche Gefühle durch das Mienenspiel mitzuteilen (THOMAS (1898), DECROLY (1902), GIERLICH (1905), WELDE (1912); BEETZ (1913), FRY, KASAK (1919), CAMERON (1924), BONAR, OWENS (1929), SPATZ, ULLRICH (1931), HENDERSON (1939), WALSH (1947), MARNER (1951), RICHARDS (1953), EVANS (1955), NISENSEN et al. (1955), BEDROSSIAN, LACHMANN (1956), TANI, ARAKI (1959), VAN ALLEN, BLODI (1960), WOLLENSAK et al. (1962), ROGERS (1964), MERZ et al. (1967), JORGENSEN (1971)).

Manche Autoren heben die Unbeweglichkeit des Gesichtes besonders hervor: WELDE (1912), ALAJOUANINE et al. (1930), HENDERSON (1939), ROGERS (1964), MERZ (1967). Dieses starre, amimische Gesicht kann "stupide" wirken

(BONAR, OWENS, 1929) und an den "blöden" Gesichtsausdruck eines Idioten erinnern (SCHMIDT (1897), VARIOT, ROY (1902)). Natürlich ist es in diesem Zusammenhang nicht gerechtfertigt, an Idiotie zu denken. Intellektuelle Retardierung bis hin zur Idiotie ist zwar beim Möbius-Syndrom relativ häufig beschrieben, die meisten Kinder jedoch haben durchschnittliche oder gar überdurchschnittliche Begabung.

SPATZ und ULLRICH (1931) sprechen von einem "merkwürdigen, g'spaßigen Aussehen", und GUTZMANN (1905) erinnert an den Gesichtsausdruck bei Myxödem.

Die Beschreibung nach STANSBURY (1952) als wachsartiger Gesichtsausdruck ("waxy") erscheint mir zutreffend.

Zu einer detaillierten Beschreibung einer angeborenen doppelseitigen, kompletten Gesichtslähmung gehören weiterhin eine glatte, faltenlose Stirn und das Fehlen der Nasolabialfalten. Der häufig recht kleine Mund (NISENSEN et al. (1955), WOLLENSAK et al. (1962)) steht meist etwas offen, manchmal ist ein vollständiger Lippenschluß gar nicht möglich; die Mundwinkel hängen herab. In diesen Fällen findet man ein ständiges Herabtropfen von Speichel, dieses Symptom macht den Betroffenen verständlicherweise sehr zu schaffen. Die Lippen sind oft vorgeschoben, gespitzt (NISENSEN et al. (1955)), die Unterlippe hängt herab.

Die Beschreibung der glatten, faltenlosen Stirn findet man bei: KRIEG (1896), PROCOPOVICI (1897), THOMAS (1898), DECROLY (1902), GIERLICH (1905), DE CASTRO (1913), ALLEN (1931), HENDERSON (1939), STANSBURY (1952) und PLEWINSKA et al. (1971); das Fehlen der Nasolabialfalten bei: WELDE (1912), DE CASTRO (1913), MERZ et al. (1967), PLEWINSKA et al. (1971); offenstehender Mund: SCHMIDT (1897), THOMAS (1898), DECROLY (1902), GÜTERMANN (1902), VARIOT, ROY (1902), GIERLICH (1905),

ZIEHEN (1908), WELDE (1912), CAMERON (1924), BONAR, OWENS (1929), SPATZ, ULLRICH (1931), HENDERSON (1939), WALSH (1947), MARNER (1951), NISENSEN et al. (1955), DOMZAL et al. (1957), VAN ALLEN, BLODI (1960), WOLLENSAK et al. (1962), SUMITSUJI et al. (1970);

Speichelfluß: MÖBIUS (1888), SCHMIDT (1897), HEUBNER (1900), GÜTERMANN (1902), VARIOT, ROY (1902), GIERLICH (1905), WELDE (1912), CAMERON (1924), HENDERSON (1939), RICHARDS (1953), ROGERS (1964), GUTMAN et al. (1973);
prominente Unterlippe: THOMAS (1898), HEUBNER (1900), DECROLY (1902), VARIOT, ROY (1902), ZIEHEN (1908), FRY (1920), HENDERSON (1939);

herabhängende Mundwinkel: HEUBNER (1900), WELDE (1912), BONAR, OWENS (1929), ALAJOUANINE et al. (1930), NISENSEN et al. (1955), ROGERS (1964), GUTMAN et al. (1973).

ZIEHEN (1908) bezeichnet die unbeweglichen, dicken, vorgestülpten Lippen als "Tapirlippen". FRY und KASAK (1919) bemerken zu dem charakteristischen Gesichtsausdruck beim Möbius-Syndrom: "Die vollen, vorgeschobenen Lippen stehen in Kontrast zu den maskenartigen, eingesunkenen oberen Gesichtsteilen (wenn die Differenz zwischen oberen und unteren Gesichtsanteilen groß ist, gibt es diesen charakteristischen Gesichtsausdruck)".

Weiterhin wird in manchen Beobachtungen seltener Lidschlag beschrieben: WELDE (1912), ALAJOUANINE et al. (1930).

Ein letztes wichtiges Charakteristikum angeborener Gesichtslähmungen ist, daß die gelähmten Partien nicht schlaff herabhängen und daß sich keine Kontrakturen finden: REED, GRANT (1957), ROGERS (1964).

BETZ (1913) beschreibt bei drei Geschwistern mit Möbius-Syndrom sehr dünne und durchscheinende Lider, und ALAJOUANINE et al. (1930) haben bei mehreren Beobachtungen hervorstehende, "ovale" Oberlippen und retrahierte, geschrumpfte, strichförmige Unterlippen hervorgehoben.

Diese Einzelbeobachtungen ergänze ich der Vollständigkeit halber und um deutlich zu machen, welche Varianzbreite der Symptomatik man in der Beschreibung des Gesichtes beim Möbius-Syndrom findet.

Bei kompletter Lähmung der oberen Gesichtsanteile ist ein vollständiger Lidspaltenschluß nicht möglich, die Kinder schlafen sozusagen mit offenen Augen. Man spricht hier vom paralytischen Lagophthalmus. Um die Hornhaut vor Austrocknung zu schützen, wird der Bulbus beim Schließen der Lider physiologisch nach oben gerollt. Dieses sogenannte Bell-Phänomen ist bei Facialislähmung sichtbar. Bleibt nun beim Augenschluß nur eine Spalte von wenigen Millimetern offenstehen, so sieht man Anteile der Konjunktiva mit durchschimmernder Sklera, die Hornhaut dagegen liegt geschützt unter dem Oberlid. In den Fällen, in denen auch Teile der Hornhaut unbedeckt sind, findet man sehr häufig neben rezidivierenden eitrigen und chronischen Konjunktivitiden Xerosis corneae, Keratitis und Ulcera corneae e lagophthalmo: MÖBIUS (1888), MARFAN, ARMAND-DELILLE (1901), DECROLY (1902), BEETZ (1913), DE CASTRO (1913), SPATZ, ULLRICH (1931), HICKS (1943), REED, GRANT (1957), VAN ALLEN, BLODI (1960). DALLOZ (1963). Es kommt zu Unregelmäßigkeiten der Hornhautoberfläche und Hornhauttrübungen (SPATZ, ULLRICH, 1931); aufsteigende Infektion als Dakryoadenitis ist beschrieben (DECROLY, 1902). Tiefe Ulcera corneae können zur Perforation der Descemetischen Membran und damit zum Verlust des Auges führen. Eine mögliche prophylaktische Maßnahme liegt in der Tarsorrhaphie, einer operativen Verengung der Lidspalte (eigener Patient).

Der Lagophthalmus beim Möbius-Syndrom, besonders wichtig bei der Prüfung in den ersten Lebenstagen der Neugeborenen, wird von sehr vielen Autoren beschrieben; ich möchte nur einige davon zitieren: HARLAN (1881), STEPHAN (1888), SCHMIDT (1897), HEURNER (1900). NEUENBORN (1904), IWATA (1912), BEETZ (1913),

KIRBY (1923), BABONNEIX (1935), HICKS (1943), HELLSTRÖM (1949), STANSBURY (1952), DE GISPERT-VAL (1962), MERZ et al. (1967), KALVERBOER et al. (1970), WOILLEZ et al. (1971), SUGARMAN et al. (1973), PIERSON et al. (1974), eigener Fall.

Bei älteren Patienten mit Lagophthalmus entwickelt sich bisweilen ein Ektropium paralyticum (KRIEG, 1896; CABANNES, 1900; HENDERSON, 1939; MARNER, 1951;). Dadurch kommt es zum Abstehen des unteren Tränenpünktchens. Auch bei Kindern findet man evertierte Tränenpünktchen, die nicht in den Tränensee einmünden, ohne daß hier ein Ektropium vorliegt. In allen diesen Fällen tritt das Symptom des Tränenträufelns (Epiphora) auf, eine für die Patienten unangenehme, lästige Erscheinung:

HARLAN (1881), STEPHAN (1888), PROCOPOVICI (1897), CABANNES (1900), BEETZ (1913), CAMERON (1924), BONAR, OWENS (1929), HENDERSON (1939), MARNER (1951), ROTTER (1957), BATTIN (1974).

Ganz im Gegensatz dazu wurde bei einigen wenigen Fällen ein einseitiges (BERNHARDT, 1899; ROBERTSON, 1953) oder doppelseitiges (HEUBNER, 1900; KARAN, ACUN, 1959/60; WALLIS, 1960) vollständiges Fehlen der Tränensekretion beobachtet. Auch hier resultieren durch Austrocknung des Auges Entzündungen von Konjunktiva und Cornea, die wegen akuter Gefährdung des Auges behandelt werden müssen. Was die Systematik betrifft, gehört die fehlende Tränensekretion nicht zur Gesichtslähmung. Interessant erscheint mir die parasymphatische Innervation der Tränendrüse, die für die Sekretion verantwortlich ist. Sie erfolgt durch Fasern des Nervus intermedius, der gemeinsam mit dem Nervus facialis im Canalis facialis des Felsenbeins verläuft, via Nervus petrosus major, Ganglion pterygopalatinum und Nervus zygomaticus. Vom letztgenannten besteht ein Ramus communicans zum Nervus lacrimalis, einem Ast des Nervus ophthalmicus (Trigeminus I), der die sensiblen Fasern für die Tränendrüse führt.

Die sympathische Innervation erfolgt über die Gefäßplexus vom Ganglion cervicale superius.

Bei Säuglingen wird, wie eingangs erwähnt, schon unmittelbar nach der Geburt eine Saugstörung beobachtet, die auf die fehlende oder reduzierte Funktion der Lippen, der Zunge und des Musculus buccinator zurückzuführen ist. Häufig können die Neugeborenen Brustwarze oder Schnuller nicht mit den Lippen fassen, oder es ist unmöglich, in der Mundhöhle den nötigen Unterdruck zu erzeugen. Später müssen ständig im Wangen vestibulum liegende, feste Nahrungsteile mit dem Finger herausgestreift werden (HENDERSON, 1939; ADAMS et al., 1962).

Die postnatal auftretenden Saugstörungen, die die Mütter stark beunruhigen, werden von folgenden Autoren beschrieben: DECROLY (1902), GÜTERMANN (1902), WELDE (1912), SNOWBALL (1915), ABRAHAMSON (1921), CADWALADER (1921), CAMERON (1924), ALAJOUANINE et al. (1930), WALSH (1947), ROBERTSON (1953), REED, GRANT (1957), SOGG (1961), DALLOZ, BOY et al. (1964), OLSON et al. (1970), ZURRO et al. (1973).

Den Schluckstörungen liegt am häufigsten eine ein- oder doppelseitige Gaumensegellähmung zugrunde oder eine Gaumensegelhypoplasie, die es unmöglich macht, den Nasopharynx dicht abzuschließen. Es kommt nicht nur (wie bei Pharynxlähmungen) zum häufigen Verschlucken und zur Aspiration, sondern auch zum Zurückfließen, Regurgitieren von Flüssigkeit durch die Nase: DECROLY (1902), NEURATH (1907), ALAJOUANINE et al. (1930), EVANS (1955), NISENSEN et al. (1955), GRAHAM (vier Fälle, 1964).

Schluckstörungen sind beschrieben bei: DECROLY (1902), VARIOT, ROY (1902), ULRICH (1913), VAN GELDER, WEYL (1927), BABONNEIX (1935), MURPHY, GERMAN (1947), NISENSEN et al. (1955), O'DONOHUE (1957), UPJOHN (1957), SOGG (1961), DALLOZ, BOY et al. (1964), ZURRO et al. (1973), BATTIN (1974).

Sobald die Kinder anfangen zu sprechen, fällt den Eltern eine deutliche Artikulationsstörung auf. Meist bezieht sich diese Störung auf die Labiallaute, die die Kinder nur schlecht oder gar nicht aussprechen können: MÖBIUS (1888), SCHAPRINGER (1889), SCHMIDT (1897), THOMAS (1898), GIERLICH (1905), GUTZMANN (1905), ZIEHEN (1908), FRY, KASAK (1919), CAMERON (1924), ALAJOUANINE et al. (1930), DECOURT, PERREAU (1935), HENDERSON (1939), MARNER (1951), VAN ALLEN, BLODI (1960), ROGERS (1964), MERZ et al. (1967), SUMITSUJI et al. (1970), ZURRO et al. (1973).

Die Unfähigkeit, die Labiallaute zu formen, resultiert aus einer Lähmung des unteren Facialisastes und der daraus folgenden Unbeweglichkeit der Lippen. Die Labiale B, P, F, V und M werden größtenteils ersetzt durch D, T, S und N (ZIEHEN, 1908).

Wird eine komplizierende Zungenlähmung beobachtet, so findet man schon eine schwerere Dysarthrie (VAN ALLEN, BLODI, 1960) durch Fehlen der Linguale, und bei Gaumensegellähmung und -hypoplasie konnten wir bei dem eigenen Fall eine universelle Dyslalie und Rhinolalia aperta feststellen.

Die Sprachstörung kann sich sogar dahingehend komplizieren, daß bei kompletter Zungen- und Gaumensegellähmung und Pharynxparese keine Phonation möglich ist, abgesehen von der Bildung der Vokale, reiner Kehlkopftöne. Konsonanten können hier nicht geformt werden (VARIOT, ROY, 1902), und damit fehlt die Fähigkeit zur Aussprache von Worten vollständig. Auch CASTROVIEJO et al. (1968) und LIVINGSTONE et al. (1968) beschreiben Fälle mit vollständigem Fehlen der Sprachfähigkeit.

Fremde verstehen Kinder mit Möbius-Syndrom zumindest anfangs sehr schlecht, auch dann, wenn nur eine Störung der Labiallaute vorliegt. Engere Familienangehörige wissen im Laufe der Zeit, was die Kinder zum Ausdruck bringen wollen.

Leider sind die Kinder mit ausgeprägtem Möbius-Syndrom in ihrer verbalen Kommunikation teilweise so stark behindert, daß die volle Lernkapazität gerade im Kleinkind-, Vorschul- und Schulalter nicht ausgeschöpft werden kann und die Betroffenen nicht selten als stupide, dumm und nicht lernwillig eingestuft werden. Auch bei der Prüfung des Intelligenzquotienten (IQ) muß man darauf achten, einen sprachfreien Test auszuwählen, da die Kinder hier sehr viel bessere Ergebnisse erzielen als bei Testverfahren, die die sprachlichen Schwierigkeiten unberücksichtigt in Endresultat und Bewertung einfließen lassen.

Man sollte diesen Kindern eine ständige sprachheilpädagogische Förderung in Sprachschulen zuteil werden lassen und, da viel zu wenig Schulen dieser Art zur Verfügung stehen, vielleicht sogar in Erwägung ziehen, die Kinder trotz normaler Intelligenz vom ersten Schuljahr an in Sonderschulklassen einzugliedern. Man erspart ihnen den in der Regel recht schnell auftretenden Leistungsabfall in einer normalen Grundschulklasse aufgrund der mangelhaften verbalen Möglichkeiten und die unnötige Wiederholung von Schuljahren. Darüber hinaus entgehen die Kinder vielleicht Hänseleien der Schulkameraden wegen des Sprachfehlers und daraus entstehenden Minderwertigkeitskomplexen. Durch eine intensive Sprachförderung und natürlich adäquate Betreuung in allen wichtigen Wissensgebieten kann man die Aussichten für ihr späteres Leben entscheidend verbessern.

Die angeborene Facialislähmung beim Möbius-Syndrom kann, wie schon früher erwähnt, ein- und doppelseitig, komplett und inkomplett vorkommen. In der Mehrzahl der 203 Fälle (98,5 %) ist sie bilateral (161 Fälle), davon sind 113 Fälle vollständige Lähmungen und 48 unvollständige. Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, daß die komplette bilaterale Gesichtslähmung mit 113 Beobachtungen am häufigsten zu finden ist. Es wurden jedoch auch 42 Fälle

mit einseitiger Gesichtslähmung beschrieben, davon 28 komplette und 14 inkomplette.

Recht häufig wurden also inkomplette ein- und doppel-seitige Facialislähmungen beobachtet, insgesamt 62 Fälle. Hier handelt es sich um Lähmungen einzelner Nervenäste oder Paresen, die in verschiedenen Verteilungsmustern nur bestimmte Teile des Gesichtes betreffen, andere nicht. Natürlich kommen auch vollständige Lähmungen einzelner Gesichtsregionen neben Paresen anderer vor.

In einer geringen Zahl von Beobachtungen liegt eine beiderseitige Parese im gesamten Innervationsgebiet des Facialis vor, die durch eine zahlenmäßige Verminderung der motorischen Einheiten der mimischen Muskulatur imponiert (BABONNEIX, 1935; BEDROSSIAN, LACHMANN, 1956; PAPST, ESSLER, 1960; KRÜGER, FRIEDRICH, 1963 (2 Fälle); GRAHAM, 1964; eigener Fall). Hier sieht man im klinischen Bild keine groben Ausfälle, sondern muß auf feinere Symptome achten, insbesondere auf eine gewisse Bewegungsverarmung des Gesichtes im Vergleich zu anderen Kindern gleichen Alters, eine Schwächung der groben Kraft der Ringmuskeln von Auge und Mund, Unvermögen oder Schwäche beim Ausblasen einer Kerze. Man kann hier im eigentlichen Sinne des Wortes recht gut von einer Facialisschwäche sprechen, im angloamerikanischen Schrifttum findet man den Begriff "weakness". Die allgemeinen, groben Funktionen der mimischen Muskulatur sind erhalten, kompletter Lidspaltenschluß und Lippenschluß, Änderungen des Gesichtsausdruckes beim Lachen und Weinen, Stirnrunzeln, Spitzen der Lippen, Zähneflitschen und Nase-rümpfen. Diese bilateralen Facialis paresen bei allgemein verarmter Mimik sind klinisch besonders schwer zu diagnostizieren; den endgültigen Ausschlag gibt das Elektromyogramm (EMG).

Bei den inkompletten Lähmungen findet man in den meisten Beobachtungen ein stärkeres Befallensein der oberen Facialis-äste (Stirn, Auge und obere Wangenanteile) im Vergleich zum Ramus mandibularis, der die untere Wangen-, die Kinn-region und die Mundpartie mit motorischen Fasern versorgt:

GRAEFE (1880), HARLAN (1881), ARMAIGNAC (1886), CHISOLM (1887), MÖBIUS (1888), GAZEPI (1894), PROCOPOVICI (1897), LANGDON (1899), CABANNES (1900), LAGRANGE (1900), GÜTERMANN (1902), NEUENBORN (1904), GIERLICH (1905), LENNON (1910), SNOWBALL (1915), KAHLMETER (1916), SPATZ, ULLRICH (1931), DECOURT, PERREAU (1935), ULLRICH (1936), REISNER (1944), STANSBURY (1952), BARRAQUER-BORDAS (1953), RICHARDS (1953), EVANS (1955), SPROFKIN, HILLMAN (1956), REED, GRANT (1957), ROTTER (1957), HARRISON, PARKER (1960), PAPST, ESSLEN (1960), KRÜGER, FRIEDRICH (1963), DALLOZ, BOY et al. (1964), GORLIN, PINDBORG (1964), ROGERS (1964), HURWITZ et al. (1968; zwei Fälle), LIVINGSTONE et al. (1968), OLSON et al. (1970), eigener Fall.

Dabei sind komplette Lähmungen der oberen Facialisäste zusammen mit Paresen des unteren Astes beschrieben worden: CHISOLM (1887), MÖBIUS (1888), CABANNES (1900), GÜTERMANN (1902), LENNON (1910), SPATZ, ULLRICH (1931), REISNER (1944), STANSBURY (1952), BARRAQUER - BORDAS (1953), RICHARDS (1953), EVANS (1955), SPROFKIN, HILLMAN (1956), REED, GRANT (1957), HARRISON, PARKER (1960), DALLOZ, BOY et al. (1964), LIVINGSTONE et al. (1968), OLSON et al. (1970), eigener Fall.

Daneben kommen jedoch auch Fälle vor, bei denen die Mundregion vollkommen frei, d.h. bewegungsfähig bleibt: GRAEFE (1880), ARMAIGNAC (1886), GAZEPI (1894), LANGDON (1899), NEUENBORN (1904), GIERLICH (1905), SNOWBALL (1915), KAHLMETER (1916), ROTTER (1957), PAPST, ESSLEN (1960), HURWITZ et al. (1968, zwei Fälle).

In einigen Fällen fehlen alle Bewegungen der Muskeln im Mund- und Kinnbereich bis auf das Herabziehen (Depression) der Mundwinkel. Man muß daran denken, daß diese Bewegung nicht nur vom Musculus depressor anguli oris ausgeführt wird, sondern auch vom Platysma. Das Platysma, ebenfalls vom Nervus facialis innerviert, kann als einziger mimischer

Muskel funktionsfähig sein: HARLAN (1881), GIERLICH (1905), DECOURT, PERREAU (1935), OLSON et al. (1970).

Abweichend von dem oben geschilderten, für das Möbius-Syndrom charakteristischen Lähmungstyp, der die oberen Facialisäste stärker betrifft als den unteren, findet man bei Durchsicht der Literatur auch Beobachtungen, bei denen die unteren Gesichtsanteile stärker gelähmt sind als die oberen. Alle graduellen Unterscheidungsmöglichkeiten kommen vor, von der kompletten Paralyse bis hin zur leichten Parese des Ramus mandibularis und damit verbunden starke Paresen bis hin zu Minimalausfällen oder gar uneingeschränkter Funktionstüchtigkeit der Muskulatur in den oberen Gesichtsregionen. Im Innervationsgebiet der oberen Äste kann möglicherweise nur ein Muskel, z.B. der Musculus orbicularis oculi betroffen sein, und alle anderen sind nicht gelähmt. Auch bei diesem Lähmungstyp liegen in der Mehrzahl der Fälle doppelseitige Lähmungen vor: BLOCH (1891), RECKEN (1891), VARIOT, ROY (1902), ZIEHEN (1908), SPROFKIN, HILLMAN (1956), GUTMAN et al. (1973).

In nur drei Beobachtungen findet sich einseitige Gesichtslähmung: HELLSTRÖM (1949), EVANS (1955), ZURRO et al. (1973).

Bei diesen Fällen könnte eine zentrale (supranukleäre) Facialislähmung die Ursache sein, denn zentrale Ausfälle tendieren charakteristischerweise zu einem stärkeren Befall der unteren Gesichtsregionen und zu relativ leichteren Lähmungen oder vollkommener Integrität der oberen Gesichtsanteile. Man sollte diesen Punkt zumindest in der Differentialdiagnose zum Möbius-Syndrom in Erwägung ziehen.

Läsionen des Nervenstammes haben einen Funktionsausfall zur Folge, der die ganze Gesichtshälfte im gleichen Grad betrifft. Auch Fallbeschreibungen mit dieser Symptomatik wurden in der Weltliteratur im Zusammenhang mit dem Möbius-Syndrom publiziert. Ich zitiere nur einige Beispiele: NEURATH (1907), DE CASTRO (1913), BABONNEIX (1935),

EVANS (1955), WOLLENSAK et al. (1962), CHAPTAL et al. (1966).

So bleibt eigentlich nur der beim Möbius-Syndrom häufig vorkommende, interessante Lähmungstyp mit stärkerem Befall der oberen Facialisäste, bei dem man die Läsion nicht mit Sicherheit lokalisieren kann.

Wenn man auch im allgemeinen keine Anzeichen für eine Atrophie feststellt, sondern ein völlig glattes, regelmäßiges Gesicht, so kommen doch bei der angeborenen Facialislähmung auch Abplattungen der Orbitalregion und der Stirn vor (ARMAIGNAC, 1886; ABROMEIT, 1909; ZAPPERT, 1910), die den Eindruck erwecken können, als sei hier gar kein Muskel angelegt. ARMAIGNAC (cit. nach MÜLLER, 1927) schildert: "Die ganze Partie nach oben außen von der Orbita ist abgeplattet, wie atrophisch; die Haut scheint unmittelbar auf dem Knochen zu liegen, und keinerlei Muskelrelief zeichnet sich daselbst ab..."

Auch die übrigen Gesichtspartien erscheinen nicht selten stark atrophisch (WELDE, 1912), so daß bei asymmetrischer Verteilung, d.h. bei Muskelatrophie einer Gesichtshälfte, sogar fälschlicherweise von einer Hemiatrophia faciei (facialis) gesprochen worden ist (SUGAR, 1903). Von diesem Krankheitsbild, bei dem trotz hochgradigen Schwundes der Muskulatur die Beweglichkeit erhalten ist, unterscheiden sich die angeborenen Defekte nicht nur durch die ausgesprochene Lähmung, sondern auch durch Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde über den gelähmten Partien. Die Haut kann auffallend dünn und glatt, straff gespannt und glänzend sowie fettarm und haarlos erscheinen (ABROMEIT, 1909; ZAPPERT, 1910), also genau die gleiche Beschaffenheit wie über einem Pectoralisdefekt aufweisen (ULLRICH, 1936). Besonders die Stirnhaut scheint atrophisch und dem Knochen direkt aufliegend, es läßt sich kaum eine Falte abheben, ein Muskelrelief fehlt vollständig (HEUBNER, 1900; GÜTERMANN, 1902; WELDE, 1912; BEETZ, 1913).

4.3. Augensymptomatik, Augenmuskellähmungen und sonstige Anomalien

Neben der Facialislähmung treten am häufigsten Augenmuskellähmungen auf. Diese Kombination berechtigt ohne Existenz weiterer Lähmungen und Mißbildungen zur Diagnose Möbius-Syndrom. Augenmuskellähmungen sind beim Neugeborenen und jungen Säugling sehr schwer zu diagnostizieren; auch in einem eigenen Fall ging aus der Anamnese eindeutig hervor, daß man die Blicklähmung erst viel später entdeckt hatte als die Facialislähmung, die sofort bei Geburt auffiel.

Eine Abducenslähmung, das zweite Kardinalsymptom beim Möbius-Syndrom, findet sich bei 160 von 206 Fällen (77,4 %), steht demnach an zweiter Stelle auf der Häufigkeitsliste hinter der Facialislähmung. Sie äußert sich in der Unfähigkeit des Patienten, den Blick über die Mittellinie hinaus zur Seite zu wenden: "There is inability to abduct the eyes beyond the midline" (GÖRLIN, PINDBORG, 1964).

Die Abducenslähmung ist in der Überwiegenden Anzahl der Fälle donpelseitig, und nur in 16 Fällen wurde einseitiges Auftreten beobachtet: BERNHARDT (1890), GAZEPPY (1894; zwei Fälle), BERNHARDT (1899), BEETZ (1913; zwei Fälle), ULRICH (1913), BALINT (1936), MOUNIER-KUHN (1936), EVANS (1955), KRÜGLER, FRIEDRICH (1963; vier Fälle), PLOTT (1964), CHAPTAL et al. (1966).

Interessant sind Beobachtungen mit einer Lähmung der konjugierten horizontalen Augenbewegungen. Dabei scheint neben der Abducenslähmung auch eine Oculomotoriusparese vorzuliegen, und zwar nur des Astes, der den Musculus rectus

internus versorgt. Bei dieser Lähmung des konjugierten Seitblickes ist jedoch die Konvergenz ohne jede Beeinträchtigung erhalten. Da die Konvergenz vollkommen intakt bleibt, liegt es näher, eine Läsion in der Haubenregion zu vermuten, die eine normale Koordination der Augenbewegung verhindert (VAN ALLEN, BLODI, 1960). Also ist möglicherweise der Nervus oculomotorius vollkommen intakt. Lähmung der konjugierten horizontalen Lateralbewegungen der Bulbi wurde beschrieben von: FRYER (1892), WARRINGTON (1897), ZIEHEN (1908), ULRICH (1913), HICKS (1943; zwei Fälle), WALSH (1947), MARNER (1951), STANSBURY (1952), YASUNA et al. (1955; zwei Fälle), BEDROSSIAN et al. (1956), REED, GRANT (1957), HARRISON, PARKER (1960; vier Fälle), MERZ et al. (1967; zwei Fälle). Insgesamt liegen also 19 Beobachtungen vor.

Lähmungen des III. Hirnnerven, des Nervus oculomotorius, wurden in 79 Fällen (38,4 %) in der Weltliteratur beschrieben. Meistens handelt es sich um Teillähmungen, die einen oder mehrere Augenmuskeln komplett betreffen oder die sich als Paresen manifestieren. Der III. Hirnnerv innerviert folgende Augenmuskeln: Rectus superior, inferior und medialis, Obliquus inferior und Levator palpebrae.

Eine Lähmung des letztgenannten manifestiert sich als Ptosis des Oberlides. Der M. rectus lateralis wird vom VI. Hirnnerven, dem Nervus abducens, und der M. obliquus superior vom IV. Hirnnerven, dem Nervus trochlearis, versorgt.

Ich habe die verschiedenen Schweregrade von der isolierten Lähmung eines der oben genannten Augenmuskeln bis hin zur kompletten Ophthalmoplegia externa in Gruppen eingeordnet.

Isolierte Lähmung des Musculus obliquus inferior beschreibt als einziger Autor BABONNEIX (1935).

Eine isolierte Lähmung des M. rectus superior findet man bei: ARMAIGNAC (1886), GAZEPEY (1894), FRY (1918),

MARNER (1951), BATTIN (1974). Bei allen diesen Autoren wird doppelseitige Lähmung beschrieben, nur ARMAIGNAC (1886) hat eine Beobachtung mit einseitiger Lähmung des Rectus superior publiziert.

Die Lähmung des M. rectus medialis ist am häufigsten erwähnt (25 Fälle); davon sind nur zwei einseitig: BEETZ (1913), EVANS (1955). Bei allen anderen Beschreibungen sind beide Augen betroffen: CADWALADER (1921), KIRBY (1923), YEALLAND (1931), HICKS (1943), HELLSTRÖM (1949), RICHARDS (1953; zwei Fälle), NISENSEN et al. (1955; zwei Fälle), SPROFKIN, HILLMAN (1956), BREININ (1957), REED, GRANT (1957; zwei Fälle), SOGG (1961), NEIMANN (1965), ANDREANI et al. (1968), CASTROVIEJO et al. (1968), KALVERBOER (1970), SUMITSUJI et al. (1970), JORGENSEN (1971), SUGARMAN et al. (1973), PIERSON et al. (1974), eigener Fall.

Lähmungen mehrerer vom N. III innervierter Augenmuskeln findet man bei GAZEPPY (1894), ZIEHEN (1908), STANSBURY (1952), RICHARDS (1953), HEIN (1956), PAPST, ESSLEN (1960), HURWITZ (1968; zwei Fälle), TRIDON, BRICHET et al. (1969), RONTAL et al. (1972). Insgesamt handelt es sich um 10 Fallbeschreibungen.

Paresen aller Augenmuskeln sind nur zweimal beschrieben: KRIEG (1896), TANI, ARAKI (1959).

Bevor ich zur Beschreibung der kompletten Ophthalmoplegia externa komme, möchte ich einige Fälle vorstellen, die fast dieselbe Symptomatik wie diese aufweisen, jedoch unvollständig. Meistens sind die Patienten in der Lage, bei Intention Minimalbewegungen mit den Augen auszuführen, die darauf hindeuten, daß ein Augenmuskel entweder ganz frei beweglich geblieben oder paretisch ist. Mir liegen 17 Beobachtungen dieser Art vor: RECKEN (1891; zwei Fälle),

DECROLY (1902), COLLINS (1909), ULRICH (1913), KAHLMETER (1916), ALLEN (1931), HICKS (1943), VAN ALLEN, BLODI (1960), PAPST, ESSLEN (1960), RAGAZZINI (1960), KRÜGER, FRIEDRICH (1963; fünf Fälle), PIERSON et al. (1974).

Die komplette Ophthalmoplegie schließlich zeigt eine ganz charakteristische Symptomatik. Es liegt eigentlich immer eine Ophthalmoplegia externa vor; die "inneren" Augenmuskeln, die vom vegetativen Nervensystem mit parasympathischen bzw. sympathischen Fasern versorgt werden, bleiben von den Lähmungen ausgeschlossen. Man erkennt die normale Funktion des M. ciliaris an der nicht eingeschränkten Akkomodationsfähigkeit des Auges und die des M. dilatator und M. sphincter pupillae an der Pupillenreaktion auf direkten Lichtreiz, konsensuell bei Beleuchtung des anderen Auges und bei Konvergenz, falls die Mm. recti interni nicht gelähmt sind. Nur in der Beobachtung von KIRBY (1923) liegt eine Pupillenstarre vor, ist aber serologisch als Argyll-Robertson-Zeichen einer Lues IV identifiziert. Die komplette äußere Ophthalmoplegie zeichnet sich durch einen starren, unbeweglichen Blick aus, der durch den Eindruck der Amimik und durch die eventuell vorhandene Schielstellung der Augen noch unterstützt wird. "Die Unbeweglichkeit des Blickes und der Strabismus convergens lassen im frühen Säuglingsalter immer daran denken, das Kind sei blind" (ALAJOUANINE et al. 1930; vier Fälle) und dumm.

Charakteristisch ist auch, daß jede Gesichtsfeldänderung durch eine oft ruckartige Drehung des gesamten Kopfes erreicht wird. Diese ruckartigen Kopfbewegungen konnte ich auch bei einem eigenen Fall, bei dem eine bilaterale Lähmung von Rectus medialis und lateralis vorliegt, beobachten. Eine komplette äußere Ophthalmoplegie ist insgesamt in 18 Fällen aus meinem kasuistischen Material beschrieben: FROGER (1897), LENNON (1910; zwei Fälle), CAMERON (1924), VAN GELDER, WEYL (1927), SPATZ, ULLRICH (1931), HENDERSON (1939), O'DONOHUE (1957), WALLIS (1960), DALLOZ, BOY et al.

(1964), GRAHAM (1964), CHAPTAL et al. (1966; zwei Fälle), ZARDINI (1966), CASTROVIEJO et al. (1968), HANISSIAN et al. (1970), OLSON et al. (1970), RUBINSTEIN et al. (1975).

Bei der kompletten Ophthalmoplegie ist auch der IV. Hirnnerv, der Nervus trochlearis, gelähmt; er innerviert den M. obliquus superior. Trochlearislähmung kommt bei 44 Fällen (21,4 %) des zusammengestellten Krankengutes vor. Dabei sind auch die Beobachtungen erfaßt, die eine vollständige Ophthalmoplegie aufweisen, denn in der Regel findet man die Trochlearislähmung in Verbindung mit der Oculomotoriuslähmung. Nur BABONNEIS und HARVIER (1908) beschreiben einen Fall mit Trochlearis- und Abducenslähmung ohne Beteiligung des Oculomotorius.

Die kongenitale Ptosis gehört rein systematisch zu den Oculomotoriuslähmungen, sie entsteht durch Funktionsausfall des Musculus levator palpebrae. Da das herabhängende Oberlid beim Sehen erheblich stört, bringen die Betroffenen den Kopf in verschiedene, manchmal grotesk anmutende Haltungen. Wenn noch eine Restfunktion des Stirnfacialis vorhanden ist, ziehen sie die Stirn hoch, um so durch eine gewisse Mitbewegung des Oberlides die Lidspalten etwas weiter offenzuhalten.

Recht merkwürdig ist das Vorkommen eigenartiger Mitbewegungen in Fällen mit Möbius-Syndrom und Ptosis. Beim Mundöffnen und bei Kieferbewegungen beobachtet man Hochziehen der Stirn (M. frontalis) und infolgedessen eine geringgradige Lidhebung bei deutlicher Schwäche der mimischen Innervation (IBRAHIM, 1931; PAPST, ESSLEN, 1960). Man spricht hierbei vom Markus-Gunn-Phänomen.

Ptosis wurde insgesamt 21mal (10,2 %) beobachtet; vier Fälle repräsentieren einseitige Formen: ARMAIGNAC (1886), EVANS (1955), KRÜGER, FRIEDRICH (1963; zwei Fälle); alle anderen treten doppelseitig auf:

RECKEN (1891; zwei Fälle), GAZEPEY (1984; zwei Fälle), CADWALADER (1921), BONAR, OWENS (1929), O'DONOHUE (1957), PAPST, ESSLEN (1960), KRÜGER, FRIEDRICH (1963; drei Fälle), NEIMANN et al. (1965), CASTROVIEJO et al. (1968), HANISSIAN et al. (1970; zwei Fälle), BATTIN (1974), PIERSON et al. (1974).

Schiellstellungen der Augen werden beim Möbius-Syndrom sehr häufig gefunden und sind an dem charakteristischen Gesichtsausdruck nicht unbeteiligt. Besonders wichtig und interessant erscheint mir die Tatsache, daß es sich keineswegs immer um ein Lähmungsschielen (Strabismus paralyticus) handelt, wie man bei angeborenen Augenmuskellähmungen annehmen könnte, sondern häufig auch um einen Strabismus concomitans alternans (alternierendes Begleitschielen).

Wichtig ist auch in diesem Zusammenhang die Frage, ob binoculares, stereoskopisches Sehen möglich ist. BEDROSSIAN und LACHMANN (1956) geben eine Fallbeschreibung ohne Schielablenkung in der Primärstellung (-trotz bilateraler Abducenslähmung und Fehlen der konjugierten horizontalen Augenbewegungen bei erhaltener Konvergenz!-), bei der am Synoptophor eine Fusion aller drei Grade mit ausreichender Fusionsbreite möglich ist. Auch FEVE et al. (1972) berichten über gute Fusionsfähigkeit und gutes stereoskopisches Sehen am Synoptophor. Dagegen beschreiben DANIS und BRIHAYE-VAN GEERTRUYDEN (sine anno) einen Fall mit Abducenslähmung und Strabismus convergens, bei dem monoculares Sehen bei Linksfixation vorliegt. Eine Bestätigung erfährt diese Beobachtung durch ROTTER (1957), der unabhängig und in Abweichung davon ein Kind mit Abducenslähmung vorstellt, bei dem kein stereoskopisches Sehen möglich ist. Hier liegt monoculares Sehen infolge alternierender Suppression der Netzhautbilder vor. Dazu schreibt er: "Beidseitiger angeborener Abduktionsmangel ist gewöhnlich mit einer mehr oder minder ausgeprägten Schielstellung beim Blick geradeaus verbunden,

was jede Übung des beidäugigen Sehaktes verhindert. Von einer orthoptischen Behandlung solcher Patienten am Synoptophor oder ähnlichen Geräten können daher in der Regel nur geringe, praktisch sich nicht auswirkende Fortschritte erwartet werden. In jenen Fällen jedoch, wo der Abduktionsmangel nicht durch eine Kernaplasie, sondern durch eine Kontraktur des Rectus medialis verursacht wird, ist eine wesentliche Besserung durch eine operative Behandlung und nachfolgende Schulung am Synoptophor möglich. "

Ganz besonders wichtig und nahezu charakteristisch für das Möbius-Syndrom ist das Fehlen von Doppelbildern (VAN ALLEN, BLODI, 1960; DANIS, BRIHAYE-VAN GEERTRUYDEN (sine anno); allerdings gibt mein eigener Patient leichtes Doppeltsehen an.

Insgesamt liegen 76 Beobachtungen von Schielstellungen beim Möbius-Syndrom vor (36,8 %), davon zeigen 69 einen Strabismus convergens und nur sieben einen Strabismus divergens: GAZEPI (1894), EVANS (1955), SPROFKIN, HILLMAN (1956), PAPST, ESSLEN (1960), CASTROVIEJO et al. (1968), RUBINSTEIN et al. (1975), eigener Fall.

Das Fehlen von Doppelbildern ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß sich aufgrund der Schielstellung oder der Augenmuskellähmung monoculares Sehen entwickelt, entweder durch Fixation eines Auges und Unterdrückung des anderen Netzhautbildes oder durch abwechselnde Fixation beider Augen und gleichzeitig alternierende Suppression des Netzhautbildes, das im jeweils nicht fixierenden Auge entworfen wird.

Im Zusammenhang mit dem Möbius-Syndrom sind Einschränkungen des Sehvermögens beobachtet worden; Fälle mit Astigmatismus und Visuseinschränkungen sind bekannt. Diese Berichte spielen jedoch insofern keine Rolle, als diese Beobachtungen beim Möbius-Syndrom nicht häufiger festgestellt

wurden als im Durchschnitt der Normalbevölkerung. Insgesamt ist viermal eine (einseitige) Amblyopie beschrieben (MARNER (1951), WOILLET et al. (1971; zwei Fälle), eigener Fall), eine Rarität in Verbindung mit dem Möbius-Syndrom. Man versteht unter Amblyopie eine anlagebedingte, durch optische Hilfsmittel nicht zu behebende Herabsetzung der Sehschärfe ohne pathologischen Befund. Bei dem eigenen Patienten ist die Amblyopie des linken Auges auf die Schielstellung zurückzuführen; die Bilder dieses Auges sind nicht-foveal und werden zentral unterdrückt. Es liegt also weitgehend monoculares Sehen vor: die Sehkraft des linken Auges ist auf ein Fünftel reduziert.

Fast ebenso selten findet man in der Literatur Beschreibungen eines Spontannystagmus: NEURATH (1907), BABONNEIS, HARVIER (1908), ULRICH (1913), SPATZ, ULLRICH (1931), VAN BUSKIRK (1952), WOLLENSAK et al. (1962), WOILLET et al. (1971), ZURRO et al. (1973), BATTIN (1974), RUBINSTEIN (1975). Es handelt sich zumeist um einen Horizontalnystagmus, manchmal mit rotatorischer Komponente.

Ein weiteres interessantes Phänomen, das sich am Auge manifestiert, findet man beim Möbius-Syndrom häufiger. Bei Prüfungen des intakten Vestibularorgans durch den kalorischen (Barany-) Test (Spülung des äußeren Gehörorgans mit warmem und kaltem Wasser) und durch den Drehstuhlversuch ist der physiologische horizontale Nystagmus nicht auslösbar, der bei warmem Wasser (etwa 45°C) zur gleichen (gereizten) Seite hin, bei kaltem Wasser ($< 37^{\circ}\text{C}$) zur entgegengesetzten Seite hin ausschlägt. Dagegen treten alle weiteren Vestibularissymptome auf wie Schwindel, Gangunsicherheit und Übelkeit bis hin zum Erbrechen und beweisen die intakte Funktion des Gleichgewichtsorgans. Fallbeschreibungen liegen von folgenden Autoren vor: HICKS (1943), STANSBURY (1952), ROBERTSON (1953), YASUNA, SCHLEZINGER (1955; zwei Fälle),

BREININ (1957), ROTTER (1957), VAN ALLEN, BLODI (1960), HARRISON, PARKER (1960; zwei Fälle), WOLLENSAK et al. (1962; zwei Fälle), MERZ et al. (1967), HURWITZ et al. (1968), KALVERBOER et al. (1970).

Zum Fehlen des vestibulären Nystagmus bei kalorischer und rotatorischer Reizung des Vestibularorgans bei gleichzeitigem Bestehen einer doppelseitigen Abducenslähmung schreiben WOLLENSAK und Mitarbeiter (1962): "Der Übertritt der vom (peripher völlig normalen) Labyrinth ausgehenden Erregungen in das Schaltneuronensystem der *Formatio reticularis* und des hinteren Längsbündels ist offenbar unmöglich. Nicht aufgehoben erscheint jedoch die Erregungsübertragung vom Deiterschen Kern auf die zum Rückenmark absteigenden Bahnen (*Tractus vestibulospinalis*, eventuell auch *Fasciculus longitudinalis medialis*). Infolgedessen erwiesen sich Einflüsse vom Vestibularapparat auf die statische und kinetische Innervation der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur als durchaus möglich."

STANSBURY (1952) und HARRISON und PARKER (1960) stimmen dieser Ansicht zu und nehmen ebenfalls eine Läsion in *Fasciculus longitudinalis posterior* an, so daß die Vestibularisimpulse nicht auf die Augenmuskelnerven übertragen werden können. In diesem Zusammenhang gebührt den Sektionsberichten von HEUBNER (1900) und RIGGS (1958) Aufmerksamkeit. HEUBNER fand Faserarmut des hinteren Längsbündels und der *Formatio reticularis*, und bei RIGGS' Gehirnsektion fehlte das hintere Längsbündel bzw. war nicht sichtbar.

An dieser Stelle muß noch einmal auf das Fehlen der konjugierten horizontalen Augenbewegungen hingewiesen werden (4.3.2.). Auch bei diesem Phänomen könnte die Läsion in der Haubenregion zu suchen sein.

Im folgenden möchte ich auf einige angeborene Anomalien hinweisen, die in der Augenregion auffallen. Hier ist zunächst der Epikanthus zu nennen, die Mongolenfalte. Man versteht unter diesem Begriff eine angeborene sichelförmige

Hautfalte am inneren Rand des oberen Augenlides. die sich vom Ober- zum Unterlid spannt und die nasale Lidkommissur verdeckt.

In der Literatur fand ich 19 Fälle: KRIEG (1896), PROCOPOVICI (1897), GÜTERMANN (1902). BONAR, OWENS (1929), GARRAHAN et al. (1932), FORTANIER, SPEIJER (1935), HENDERSON (1939), HELLSTRÖM (1949), VAN BUSKIRK (1952), BARRAQUER-BORDAS (1953), EVANS (1955), NISENSEN et al. (1955), HARRISON, PARKER (1960: zwei Fälle), RAGAZZINI et al. (1960), WALLIS (1960), PIERSON et al. (1974; zwei Fälle), eigener Fall.

In Verbindung mit Epikanthus und einer flachen, breiten Nasenwurzel kommt selten einmal Hypertelorismus, d.h. zu großer Pupillenabstand vor: ZARDINI (1966), BATTIN (1974), eigener Fall.

Auch Agenesie oder Hypoplasie der Caruncula lacrimalis wird als seltene Mißbildung beschrieben: CHISOLM (1887), MÖBIUS (1883), SCHAPRINGER (1889), KRIEG (1896), GÜTERMANN (1902).

NEURATH (1907) berichtet über eine Einzelbeobachtung mit angeborener Atresie des Tränennasenganges, des Ductus nasolacrimalis. Leitsymptom ist Tränenträufeln.

HICKS (1943) schließlich fand in einem Fall bei einem Jungen Dermoidzysten an beiden temporalen Augenwinkeln in dafür typischer Lokalisation.

Die Erscheinung der fehlenden Tränensekretion habe ich im Zusammenhang mit Epiphora beschrieben (siehe Gliederung: Punkt 4.2.1.13.), und Störungen der Sensibilität von Cornea und Conjunctiva und Fehlen des Hornhautreflexes fallen in das Gebiet der sensiblen Trigemiuslähmungen (siehe: 4.4.2.).

4.4. Trigeminuslähmung und ihre Symptomatik

Sehr viel seltener als die Gesichts- und die Augenmuskel-lähmungen, denen als Kardinalsymptomen des Möbius-Syndroms größte Bedeutung zukommt, wird eine Lähmung der Kaumuskeln beobachtet. Die Gruppe der Kaumuskeln besteht aus Mm. masseter und temporalis, - sie bewirken den Kieferschluß -, und Mm. pterygoidei medialis und lateralis. Ihre Aufgabe besteht im Vorschieben des Unterkiefers, und bei einseitiger Funktionsausübung resultieren die Scherbewegungen der Kiefer, die für das Zermahlen der Nahrungsbestandteile unerlässlich sind. Die (motorische) Innervation erfolgt durch den dritten Ast des Nervus trigeminus (V. Hirnnerv), den Ramus mandibularis.

Insgesamt wurde eine Lähmung oder Teillähmung von motorischen Trigeminusanteilen 21mal in Verbindung mit dem Möbius-Syndrom beobachtet (10,2 %): SCHAPFRINGER (1889), BEETZ (1913), ULRICH (1913), FRY (1918), FRY (1920), VAN GELDER, WEYL (1927), SPATZ, ULLRICH (1931), WALSH (1947), VAN BUSKIRK (1952), ROBERTSON (1953), EVANS (1955; zwei Fälle), HEIN (1956), SPROFKIN, HILLMAN (1956), DOMZAL et al. (1957), REED, GRANT (1957; zwei Fälle), WALLIS (1960), PITNER et al. (1965), GUTMAN et al. (1973), PIERSON et al. (1974).

Alle Beobachtungen zeigen doppelseitige Lähmungen oder Teillähmungen bis auf die von HEIN (1956), SPROFKIN, HILLMAN (1956), DOMZAL et al. (1957) und einen Fall von REED, GRANT (1957): hier liegt eine unilaterale links- oder rechtsseitige Läsion vor.

Den Autoren, die eine doppelseitige, isolierte Lähmung der Mm. pterygoidei fanden, fiel vor allem das Fehlen der Seitwärtsbewegungen, der Mahlfunktion des Unterkiefers auf: SCHAPFRINGER (1889), WALSH (1947), GUTMAN (1973).

Bei einseitiger Lähmung der Pterygoidei imponiert eine

etwas andere Symptomatik, eine Einschränkung der Lateralbewegung zur einen Seite und zugleich eine Abweichung des Unterkiefers zur anderen Seite hin (SPROFKIN, HILLMAN, 1956). REED und GRANT (1957) sprechen von einem Kreuzbiß (cross-bite) zur nicht gelähmten Seite hin. Andere Autoren berichten etwas allgemeiner von Kaumuskelschwäche (EVANS, 1955) oder Schwierigkeiten beim Kauen (REED, GRANT, 1957).

Die meisten restlichen Beobachtungen zeigen Lähmungen aller Kaumuskeln, dabei sind in der Regel die Mm. pterygoidei stärker betroffen als die Masseteren und Mm. temporales: ULRICH (1913), FRY (1918), ROBERTSON (1953). Bei den schweren Formen ist Kauen überhaupt nicht möglich (PITNER et al., 1965), oder ein willkürlicher, vollständiger Kieferschluß kann nicht herbeigeführt werden (SPATZ, ULLRICH, 1931; VAN BUSKIRK, 1952).

DOMZAL und Mitarbeiter (1957) fanden eine einseitige Muskelhypoplasie, und eingefallene Temporalgruben weisen deutlich auf Kaumuskelatrophie hin (BEETZ, 1913; FRY, 1920; VAN BUSKIRK, 1952).

PITNER et al. (1965) beschreiben eine isolierte Masseterschwäche und FRY (1920) neben Einsinken der Temporalregion beiderseits eine deutliche einseitige Masseteratrophie, die eine Kippung des Unterkiefers zur anderen Seite hin bewirkt. In diesem letzten Fall finden sich auch leichte Fibrillationen in den Masseteren; die Pterygoidei sind nicht gelähmt.

Alle diese klinischen Befunde werden eindrucksvoll bestätigt durch die Publikation eines Sektionsberichtes von HEIN (1956). Es handelt sich um ein Neugeborenes mit schweren einseitigen Mißbildungen des Kopfes im Sinne eines Möbius-Syndroms, das kurz nach der Geburt verstarb. HEIN fand rechtsseitige Agenesie (Fehlen) aller drei Trigeminusäste im Anfangsteil, außerdem fehlen Ganglion semilunare und oticum. M. temporalis und M. tensor veli palatini fehlen komplett, M. masseter und M. pterygoideus lateralis sind atrophiert.

Auch der M. tensor veli palatini wird vom Trigeminus innerviert, - ich komme im Zusammenhang mit der Gaumensegellähmung darauf zurück.

Das Möbius-Syndrom beinhaltet per definitionem nur motorische Hirnnervenlähmungen ohne Einschränkungen der Sensibilität. Als Ausnahme von dieser Regel wurde in einigen wenigen Fällen eine sensible Trigeminuslähmung beschrieben. Meistens ist sie auf die Hornhaut und Bindehaut des Augapfels beschränkt, es handelt sich dabei um einen isolierten Ausfall von Fasern des Nervus ophthalmicus, des 1. Trigeminusastes. Die klinischen Merkmale sind Fehlen des Corneal- und des Conjunctival- oder Blinzelreflexes.

Doppelseitiges Fehlen des Cornealreflexes wird beschrieben von DECROLY (1902) und REISNER (1944); einseitiges von STEPHAN (1888) und PITNER et al. (1965). Bilaterale angeborene Anästhesie von Cornea und Conjunctiva, die sich durch Fehlen des Blinzel- und Cornealreflexes bemerkbar macht, findet man bei STANSBURY (1952), BREININ (1957) und BATTIN (1974); einseitige bei BARRAQUER-BORDAS (1953).

Nur BERNHARDT (1890) und GAZEPPY (1894) haben je eine Beobachtung mit einseitiger, kompletter sensibler Trigeminuslähmung publiziert.

4.5. Gehör- und Gleichgewichtsorgan

Was die Lähmung des VIII. Hirnnerven, des Nervus vestibulocochlearis anbetrifft, so konnte ich insgesamt 23 Beobachtungen aus der Literatur zusammenstellen (11,2 %). In elf Fällen liegt eine doppelseitige Lähmung vor: THOMAS (1898; zwei Fälle), CADWALADER (1922), MOUNIER-KUHN (1936), HICKS (1943), KRÜGER, FRIEDRICH (1963; vier Fälle), LIVINGSTONE et al. (1968)

und HANISSIAN et al. (1970). Elf weitere Autoren dokumentieren in zwölf Fällen einseitigen Gehörverlust: STEPHAN (1888), GAZEPEY (1894), NEUENBORN (1904), KRETSCHMANN (1907), DE CASTRO (1913), HAREN (1918), REISNER (1944), BEDROSSIAN, LACHMANN (1956), PLOTT (1964), HURWITZ et al. (1968; zwei Fälle), LIVINGSTONE et al. (1968).

Als Leitsymptom gilt hochgradig eingeschränkte Hörschärfe, bei audiometrischer Untersuchung Nervenschwerhörigkeit bis hin zum vollständigen Gehörverlust, zur Taubheit. Natürlich kann man die älteren Fallbeschreibungen in Frage stellen, da zum Teil den Untersuchern unsere modernen Methoden wie Audiometrie und Tomographie noch nicht zur Verfügung standen und eine Röntgenaufnahme nicht durchgeführt oder im Bericht nicht ausdrücklich erwähnt wurde. Um die Diagnose einer Hörnervenlähmung beim Möbius-Syndrom stellen zu können, ist es heute notwendig, ein Audiogramm aufzuzeichnen. Auch eine Röntgenaufnahme des Felsenbeins nach SCHÜLLER sollte angefertigt werden, um mögliche Destruktionen des Innenohres zu diagnostizieren; eine Tomographie des Innenohres ist nur bei spezieller Fragestellung erforderlich. Ich gebe in meiner Dokumentation alle Fallbeschreibungen so wieder, wie ich sie im Original vorgefunden habe, da ich mich nicht in der Lage fühle, ihre Richtigkeit anzuzweifeln.

Hochgradige Schwerhörigkeit wird von STEPHAN (1888), NEUENBORN (1904), CADWALADER (1922), MOUNIER-KUHN (1936), BEDROSSIAN, LACHMANN (1956), HURWITZ et al. (1968), und LIVINGSTONE et al. (1968) beschrieben; MOUNIER-KUHN und HURWITZ weisen außerdem darauf hin, daß es sich um eine Perzeptions- (Empfindungs-) oder Nervenschwerhörigkeit handelt.

Bei folgenden Fällen lag vollständige Taubheit vor: THOMAS (1898), KRETSCHMANN (1907), DE CASTRO (1913), HICKS (1943), REISNER (1944) und PLOTT (1964).

Die einzigen Beobachtungen mit einseitiger, hochgradiger Schwerhörigkeit bzw. Taubheit und gleichzeitiger Unerregbarkeit des Gleichgewichtsorgans auf derselben Seite haben HAREN (1918) und REISNER (1964) publiziert.

Einige weitere interessante Einzelbefunde möchte ich im folgenden schildern. KRETSCHMANN (1907) und DE CASTRO (1913) sahen komplettes Fehlen der Ohrmuschel (einseitig) und Gehörgangsatresie bei Taubheit; KRETSCHMANN äußert darüber hinaus den Verdacht auf eine Agenesie der Paukenhöhle.

MOUNIEK-KUHN (1936) fand eine Hypoplasie des rechten Mittelohres und eine Gehörgangsverengung rechts bei beiderseitiger Nervenschwerhörigkeit.

REISNER (1944) fertigte bei seinem Fall, bei dem linksseitige Taubheit und Vestibularisunerregbarkeit vorlagen, Röntgenaufnahmen des Felsenbeins an und fand rechts ein intaktes Innenohr, links dagegen eine fast vollkommene Atresie des inneren Gehörganges und hochgradige Destruktion der Schnecke.

LIVINGSTONE und DELAHUNTY (1968) publizierten zwei Fälle. Im ersten Fall liegt beiderseitige Mikrotie, leichte Gehörgangsatresie rechts und hochgradige Schwerhörigkeit auf beiden Ohren vor. Eine Tomographie beider Felsenbeine zeigt eine Dilatation des Vestibulums, der Bogengänge und der Schnecke, die Meati acustici interni waren schlecht darstellbar. Das Innenohr stagniert sozusagen im Entwicklungsstadium des Ohrbläschens, der Otocyste. Eine Explorativoperation brachte zutage, daß beide Paukenhöhlen Knochenmasse enthalten. Stapes und ovales Fenster fehlen beiderseits, links zusätzlich noch das runde Fenster. In der zweiten Beobachtung liegt "gemischte Taubheit" links bei Reduzierung des Hörvermögens auf 50 dB vor. Auf den angefertigten Schichtaufnahmen stellt man eine sehr geringgradige Dilatation des Vestibulums auf beiden Seiten fest.

HANISSIAN et al. (1970) schließlich publizierten die Sektionsbefunde eines an Fruchtwasseraspiration gestorbenen Neugeborenen. Die Hirnnervenstämme III, IV und VI fehlen beiderseits komplett, VII, VIII und IX sind sehr dünn und hypoplastisch.

Die wichtigsten Befunde betreffs Fehlanlage des Mittelohrs habe ich bei der Besprechung der Innenohrveränderungen bereits aufgeführt. Ich verzichte daher auf eine nochmalige Darstellung, zumal dieser Punkt beim Möbius-Syndrom nur von untergeordneter Wichtigkeit ist, und komme zu den Mißbildungen des äußeren Ohres, den verschiedenen Schweregraden der Mikrotie und der Verengung bzw. Atresie des äußeren Gehörganges.

Eine Ohrmuscheldysplasie aller Ausprägungsformen bis hin zum vollständigen Fehlen der Ohrmuschel fand ich in insgesamt 18 Fällen (8,7 %), die sich aufteilen in sieben doppelseitige und elf einseitige.

Bilaterale Formen sind beschrieben bei: NEURATH (1907), BEETZ (1913; zwei Fälle), BARRAQUER-BORDAS (1953), MANARA (1959), LIVINGSTONE et al. (1968), eigener Fall; einseitiges Auftreten bei: THOMAS (1898; zwei Fälle), SUGAR (1903), NEUENBORN (1904), KRETSCHMANN (1907), IWATA (1912), DE CASTRO (1913), HAREN (1918), HEIN (1956), DOMZAL et al. (1957), WOLLENSAK et al. (1962).

Sehr geringgradige Formen einer Dysplasie sind bei THOMAS (1898) und BEETZ (1913) zu finden. THOMAS beschreibt zwei Brüder mit einer Einkerbung des Ohrläppchens, bei dem einen rechts, bei dem anderen links. Der erste Fall von BEETZ zeigt angewachsene Ohrläppchen, der zweite, - auch hier handelt es sich um Geschwister-, dagegen eine deutliche Ohrmuscheldysplasie mit eingekrempelter Helix; die Ohrläppchen sind gut ausdifferenziert.

Eine Mikrotie im eigentlichen Sinne mit kleinen, undifferenzierten Ohrmuscheln, die bei fehlendem Knorpel bis auf Hautwulstungen reduziert sein können, wurde von SUGAR (1903), NEUENBORN (1904), NEURATH (1907), HAREN (1918), HEIN (1956), DOMZAL et al. (1957), WOLLENSAK et al. (1962) und LIVINGSTONE et al. (1968) publiziert.

Detaillierte Ausführungen zur Gestalt der Ohrmuschel macht HAREN (1918): "Die linke Ohrmuschel ist erheblich kleiner als die rechte und steht etwas vom Kopfe ab. Die Anthelix verläuft parallel der Helix, so daß die Fossa triangularis und die Crura anthelicis vollständig fehlen. Die Concha auris buchtet sich weit nach hinten und oben aus."

In NEURATH's (1907) Fallbeschreibung bilden die Ohrmuscheln "diffuse, knorpellose Hautlappen ohne Ohrläppchen", und SUGAR (1903) fand anstelle einer Ohrmuschel nur zwei knorpellose, weiche, völlig undifferenzierte Hautwülste ohne Ohrläppchen.

Bei den Kranken von KRETSCHMANN (1907), IWATA (1912) und DE CASTRO (1913) liegt komplettes oder fast komplettes Fehlen der Ohrmuscheln vor, manchmal kann man an der ursprünglichen Stelle eine kleine Hautwulstung erkennen.

Die drei letztgenannten Fälle zeigen neben der Ohrmuschelaplasie eine komplette Gehörgangsatresie, darüber hinaus die Fälle von SUGAR (1903) und DOMZAL et al. (1957). SUGAR beschreibt außerdem Aurikularfisteln.

NEUENBORN (1904), HAREN (1918), MOUNIER-KUHN (1936), WOLLENSAK et al. (1962) und LIVINGSTONE et al. (1968) fielen bei ihren Beobachtungen mehr oder weniger ausgeprägte Gehörgangsverengerungen auf.

Ein etwas weniger typisches, uncharakteristisches Symptom, das bei Mißbildungssyndromen nicht selten vorkommt, ein niedriger Ohrmuschelansatz, wird bei den Fällen von

WALLIS (1960), SOGG (1961), NEIMANN et al. (1965), ZARDINI (1966) und CASTROVIEJO et al. (1968) hervorgehoben.

4.6. Lähmung des Nervus hypoglossus (N. XII)

Nach der Facialis-, Abducens- und Oculomotoriuslähmung trifft man als nächste Hirnnervenlähmung in der Häufigkeitsliste beim Möbius-Syndrom die Lähmung des XII. Hirnnervs, des Nervus hypoglossus an. Der Hypoglossus führt die motorischen Nervenfasern für die Zungenmuskulatur. Die Diagnose einer Hypoglossuslähmung steht und fällt mit der Beurteilung der Zunge. Die Hauptsymptomatik besteht in einer Zungenatrophie, bei einseitiger Lähmung ist die betroffene Zungenhälfte deutlich atrophisch und weicht beim Herausstrecken zur paretischen Seite hin ab; die Schleimhaut ist gefältelt. Bei nukleären Lähmungen kommen im Gegensatz zu Läsionen des peripheren Hypoglossusstammes Faszikulationen vor.

Die Autoren, die eine detaillierte Beschreibung der Zunge geben, beschreiben übereinstimmend tiefe, längs- und quergezogene Runzeln und grubige Vertiefungen der Zungenoberfläche (SCHMIDT, 1897; GIERLICH, 1905; ZIEHEN, 1908; YEALLAND, 1931; VAN ALLEN, BLODI, 1960). Zungenhypotrophie oder gering- bis hochgradige Zungenatrophie wird überall angegeben. Dabei werden ausgezackte, dünne Zungenränder (ALAJOUANINE et al., 1930) als wichtig für die Diagnose einer leichten Zungenatrophie angesehen, schwere Atrophie geht mit Abplattung der gelähmten Partien einher, und die Zunge fühlt sich insgesamt glatt und dünn an (GIERLICH, 1905). YEALLAND (1931) beschreibt in seinem Fall eine "abnorm kleine, deformierte und runzlige Zunge", und SUGARMAN et al. (1973) und DANIS et al. (sine anno) wenden den Begriff der Mikroglossie an.

Charakteristisch für die schweren Lähmungen sind eine Einschränkung aller Zungenbewegungen und eine deutliche Herabsetzung der groben Kraft, wenn die Zunge unter Maximalanstrengung seitlich gegen die Wange gepreßt wird. Die Zungenspitze kann beim Hervorstrecken nur wenig über die untere Zahnreihe vorgeschoben und nicht bis an die obere Zahnreihe gehoben werden (SCHMIDT, 1897).

Auf Spontanfaszikulationen, auch angegeben als "langsames, aber starkes Wogen der Zungenoberfläche" (SCHMIDT, 1897) und "ständige fibrilläre Zitterbewegungen" (ZIEHEN, 1908), weisen folgende Autoren besonders hin: SCHMIDT (1897), LANGDON (1899), ZIEHEN (1908), VAN ALLEN, BLODI (1960), GUTMAN et al. (1973) und ZURRO et al. (1973).

Insgesamt fand ich bei der Zusammenstellung aller Beobachtungen 66 Fälle (32,0 %), die sich aufteilen in 39 mit doppelseitiger und 27 mit einseitiger Hypoglossuslähmung.

4.7. Anomalien in der Mundhöhle

An dieser Stelle möchte ich auch auf eine im Rahmen des Möbius-Syndroms recht häufige Auffälligkeit hinweisen, wie man sie bei angeborenen, erblichen Blutkrankheiten, z.B. der Kugelzellanämie findet, einen hohen, schmalen Gaumen. In der Literatur wird er gern mit einem charakteristischen Merkmal des gotischen Baustils, dem Spitzbogen, verglichen. Man benutzt also zur Charakterisierung die Adjektive "hoch und schmal", "spitzbogig" und "gotisch". Diese Gaumenform wird in 17 Fällen mit Möbius-Syndrom angegeben (18,2 %): BEETZ (1903), ULRICH (1913), YEALLAND (1931), BARRAQUER-BORDAS (1953), VAN ALLEN, BLODI (1960), PAPST, ESSLEN (1960; zwei Fälle), KRÜGER, FRIEDRICH (1963; zwei Fälle), NEIMANN et al. (1965), CASTROVIEJO et al. (1968), HURWITZ et al. (1968), JORGENSEN (1971), TRIDON et al. (1971), GUTMAN et al. (1973), SUGARMAN et al. (1973), PIERSON et al. (1974).

In der Mundhöhle wurden darüber hinaus im Zusammenhang mit dem Möbius-Syndrom dreimal auffällige Zahnanomalien, besonders hypoplastische Zähne hervorgehoben: BARRAQUER-BORDAS (1953), PLEWINSKA et al. (1971), SUGARMAN et al. (1973). CASTROVIEJO und Mitarbeiter (1968) berichten über eine Beobachtung von halbseitiger Hypoplasie des Zahnfleisches.

Eine Spaltung des Zäpfchens, eine Uvula bifida, wurde insgesamt nur dreimal beobachtet: SCHAPRINGER (1889), GARRAHAN, CUCULLU (1932), eigener Fall.

4.8. Weitere Anomalien des Kopfes

Die Mikrognathie kann man schon zu den charakteristischen Symptomen des Möbius-Syndroms zählen. In der Literatur sind 26 Beobachtungen (12,6 %) angegeben, einschließlich der leichten Formen: BALINT (1936), EVANS (1955; fünf Fälle), REED, GRANT (1957; drei Fälle), RAGAZZINI et al. (1960), WALLIS (1960), DALLOZ, NOCTON (1964), PITNER et al. (1965), ZARDINI (1966), CASTROVIEJO et al. (1968; zwei Fälle), LIVINGSTONE et al. (1968; zwei Fälle), TRIDON et al. (1969), TRIDON et al. (1971; zwei Fälle), RONTAL et al. (1972), GUTMAN et al. (1973), SUGARMAN et al. (1973), BATTIN (1974), PIERSON et al. (1974).

Fast allen hier angeführten Fällen liegt eine rein klinische Beobachtung zugrunde, nur WALLIS (1960) gibt eindeutig an, daß eine Röntgenaufnahme des Schädels angefertigt und anhand dieser exakten Dokumentation die Mikrognathie festgestellt wurde.

Man sollte heute, wenn Verdacht auf Mikrognathie besteht, eine Röntgenaufnahme des Schädels machen, um neben klinischen Erfahrungen auch exakte mess- und prüfbare Kriterien in die Diagnostik einzubringen.

Um etwas systematisch vorzugehen, möchte ich unter dem Punkt "Anomalien des Kopfes" kurz vier Beobachtungen von Mikrocephalie vorstellen, die in Verbindung mit dem Möbius-Syndrom von VARIOT, ROY (1902), PAPST, ESSLEN (1960; zwei Fälle) und ZURRO et al. (1973) publiziert wurden. Bei unserem eigenen Fall, einem 4-jährigen Mädchen, liegen die Schädelmaße nach dem dreidimensionalen Schädelindex (SCHMIDT, 1973) an der oberen Grenze der Norm, von einem Makrocephalus kann man jedoch noch nicht sprechen. ALLEN (1931) beschreibt ein Kind mit Hydrocephalus.

4.9. Gaumensegellähmung

Die Gaumensegellähmung ist essentieller Bestandteil des Möbius-Syndroms, in Verbindung mit einer Facialislähmung oder einer Abducenslähmung reicht sie zur Diagnosestellung aus. In der Häufigkeitsliste rangiert sie hinter der Trochlearislähmung an sechster Stelle mit insgesamt 30 Beobachtungen (14,6 %).

Davon haben 19 eine doppelseitige Gaumensegelparese oder -paralyse: STEPHAN (1888), VARIOT, ROY (1902), BEETZ (1913), FRY (1918), RICHARDS (1953), EVANS (1955; zwei Fälle), DOMZAL et al. (1957), REED, GRANT (1957), WALLIS (1960), GRAHAM (1964; sechs Fälle), PITNER et al. (1965), PLEWINSKA et al. (1971), BATTIN (1974).

Bei den 11 restlichen Personen findet man eine einseitige Gaumensegellähmung: LANGDON (1899), SUGAR (1903), NEUENBORN (1904), KRETSCHMANN (1907), NEURATH (1907), IWATA (1912), EVANS (1955; zwei Fälle), UPJOHN (1957), ZURRO et al. (1973), eigener Fall.

Die Muskeln des Gaumensegels, deren wichtigste Funktion darin besteht, durch Heben und Spannen des Segels einen

festen Abschluß zwischen Epipharynx und Oropharynx zu erzielen, werden mit Ausnahme des M. tensor veli palatini vom IX. Hirnnerven, dem Nervus glossopharyngeus, innerviert. Der Tensor veli palatini erhält die motorischen Fasern vom dritten Trigeminusast. Im wesentlichen liegt der Gaumensegelparese also eine Läsion des Glossopharyngeus zugrunde.

Bei einer kompletten bilateralen Lähmung imponiert besonders ein tief herabhängendes, schlaffes Gaumensegel, das bei Phonation nicht oder nur gering angehoben wird.

Die einseitige Parese zeigt auf der gelähmten Seite tiefer herabhängende Gaumenbögen. Das Segel insgesamt ist zur gesunden Seite verzogen, und die Uvula zeigt ebenfalls in diese Richtung.

Bei unserer eigenen Beobachtung findet sich eine deutliche einseitige Parese, und das ganze Gaumensegel ist ausgesprochen kurz und hypoplastisch, so daß es die Rachenhinterwand nicht erreichen und keinen dichten Abschluß zwischen Nasopharynx und Oropharynx gewährleisten kann. Bei Phonation wird es leicht angehoben, es resultiert jedoch eine Rhinolalia aperta durch den fehlenden Gaumensegelschluß. Aus der Anamnese ist ersichtlich, daß Saugstörungen kurz nach der Geburt mit Zurückfließen von Flüssigkeit durch die Nase vorhanden waren. Diese Angabe stimmt mit den Befunden überein und weist darauf hin, daß der Zustand seit Geburt unverändert geblieben ist.

Die Symptomatik der Schluckstörungen und ihre Beschreibung in der Literatur sind im Zusammenhang mit den postnatalen Saugstörungen unter dem Punkt Facialislähmung aufgeführt.

4.10. Schlundlähmung

Die Nervenversorgung des Schlundes, des Pharynx, erfolgt durch einen Plexus, der vom Nervus glossopharyngeus (N. IX) und Nervus vagus (N. X) beiderseits gemeinsam gebildet wird. Eine Pharynxlähmung oder -parese imponiert als Schlundstarre bei der Phonation und vor allem beim Schluckakt. Daher resultiert das häufige Verschlucken dieser Patienten, das sich nicht selten durch Aspiration und Aspirationspneumonie kompliziert. Dabei können Sensibilität und Reflexe völlig unbeeinflusst sein, soweit eventuell noch vorhandene Motorik eine Reflexbeantwortung durch Kontraktion überhaupt zuläßt; VARIOT und ROY (1902) beschreiben Fehlen des Schlundreflexes.

Pharynxparesen wurden im Zusammenhang mit dem Möbius-Syndrom nur selten diagnostiziert, insgesamt in fünf Beobachtungen (2,42 %): VARIOT, ROY (1902), RICHARDS (1953), UPJOHN (1957), TRIDON et al. (1969) und BATTIN (1974). UPJOHN gibt eine rechtsseitige Pharynxlähmung an, und BATTIN spricht von Pharynxschwäche; mit Ausnahme von RICHARDS und UPJOHN beschreiben also alle Autoren bilaterale Pharynxparesen.

Auftretende Schluckstörungen, die jedoch meistens im Zusammenhang mit Gaumensegelparesen beobachtet wurden, habe ich gemeinsam mit den postnatalen Saugstörungen besprochen.

4.11. Kehlkopflähmung

Alle inneren Kehlkopfmuskeln werden vom Nervus recurrens versorgt, einem Ast des N. vagus (N. X); der einzige äußere Kehlkopfmuskel, der M. cricothyreoideus, vom Nervus laryngeus superior, ebenfalls einem Vagusast.

Die beobachteten Kehlkopflähmungen beim Möbius-Syndrom sind wohl ausnahmslos inkomplett, insgesamt handelt es sich um sieben Fälle (5,4 %). Nur bei RICHARDS (1953) könnte eine nahezu komplette Larynxlähmung vorliegen, leider macht er keine genauen Angaben: Es besteht eine "deutliche Dysarthrie aufgrund von Pharynx- und Larynxlähmung".

Bei einer einseitigen Lähmung der Stimmlippe (UPJOHN, 1957) und bei Recurrenslähmung (TRIDON et al., 1969) kann zumindest vorübergehend eine gewisse Heiserkeit auffallen.

Bei den vier Fällen mit isolierter Posticuslähmung (EVANS (1955; drei Fälle), PLOTT (1964)) besteht als deutlichstes Symptom ein gut hörbarer inspiratorischer Stridor. Der Posticus (*M. cricoarytaenoideus posterior*) ist der einzige Abduktor der Stimmlippe, d.h. er öffnet sie und bringt sie in Respiationsstellung. Bei Lähmung dieses Muskels bleibt daher die Stimmritze eng gestellt, die Stimm lippen sind in Phonationsstellung und bedeuten für die Inspiration ein erhebliches Hindernis.

Interessant erscheint mir die Feststellung, daß bei den stärkeren Kehlkopfparesen immer eine gleichzeitig diagnostizierte Pharynxlähmung oder -parese auftritt: RICHARDS (1953), UPJOHN (1957), TRIDON et al. (1969).

PLOTT (1964) veröffentlichte einen der wenigen Fälle von Möbius-Syndrom ohne Facialislähmung. Er selbst stellte nicht die Diagnose Möbius-Syndrom, sondern publizierte die Arbeit unter dem Titel "Angeborene Paralyse des Stimm lippen- (Kehlkopf-) Abductors bei drei Brüdern, zurückzuführen auf eine Fehlentwicklung des Nucleus ambiguus." Ich schließe mich der Meinung von PITNER et al. (1965) an, daß die Symptomatik dieses Falles eine Variante des Möbius-Syndroms ist, da es sich um angeborene, kombinierte Hirnnervenlähmungen handelt.

Besagter kleiner Junge zeigt eine Posticuslähmung, rechtsseitige Taubheit und eine linksseitige Abducenslähmung.

Zwei seiner Brüder haben eine isolierte Posticuslähmung, und ein weiterer Bruder wurde mit Stridor geboren und starb unmittelbar nach der Geburt an Anoxie.

4.12. Accessoriuslähmung (Sternocleidomastoideus-Lähmung)

Noch seltener als eine Lähmung des Pharynx und des Kehlkopfs kommt eine Lähmung des XI. Hirnnerven, des Nervus accessorius, beim Möbius-Syndrom vor: insgesamt in vier Fällen (1,94 %). Der Accessorius versorgt den M. sternocleidomastoideus und den M. trapezius, vor allem dessen obere Anteile, mit motorischen Nervenfasern.

Die Autoren, die eine Accessoriuslähmung feststellten, notierten in allen vier Fällen nur eine eingeschränkte oder fehlende Funktion des M. sternocleidomastoideus. RICHARDS (1953) fand eine Lähmung des linken Sternocleidomastoideus bei seinem Patienten, DALLOZ und NOCTON (1964) beschreiben eine Hypotonie des genannten Muskels. JORGENSEN (1971) spricht von Hypoplasie und TRIDON et al. (1971) von Lähmung und Atrophie beider Sternocleidomastoidei.

4.13. Intelligenzdefekte

Der Begriff der Intelligenzminderung umfaßt leichte Retardierung, unterdurchschnittliche Begabung und Debilität bis hin zur Idiotie und trifft bei immerhin 33 Patienten mit Möbius-Syndrom (16,0 %) zu. Daher gehört auch die Beobachtung eines Intelligenzdefektes zu den charakteristischen Symptomen des Möbius-Syndroms. Das darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß über 80 % der Möbius-Fälle durchschnitt-

liche oder sogar überdurchschnittliche Intelligenz aufweisen.

Folgende Autoren beschreiben Intelligenzminderung:

GAZEPEY (1894; zwei Fälle), WARRINGTON (1897), HEUBNER (1900), WELDE (1912), BEETZ (1913; drei Fälle), GAREISO, BARBIERI (1933), HICKS (1943), SPROFKIN, HILLMAN (1956), REED, GRANT (1957; zwei Fälle), VAN ALLEN, BLODI (1960), HARRISON, PARKER (1960), PAPST, ESSLEN (1960; zwei Fälle), PLOTT (1964), NEIMANN et al. (1965), CHAPTAL et al. (1966; drei Fälle), KALVERBOER et al. (1970), OLSON et al. (1970), TRIDON et al. (1971), WOILLET et al. (1971), RONTAL et al. (1972), BATTIN (1974), PIERSON et al. (1974), eigener Fall.

4.14. Weitere auffällige Symptome in Verbindung mit Möbius-Syndrom

4.14.1. Allgemeine Muskelhypotonie

Allgemeine Muskelhypotonie wird in insgesamt 13 Fällen (6,3 %) beim Möbius-Syndrom beschrieben. Ich möchte diese Symptome wie Muskelhypotonie und die im folgenden genannten wie späte motorische Entwicklung und Epilepsie keineswegs als charakteristisch für das Möbius-Syndrom bezeichnen, sondern ich möchte diese Auffälligkeiten, - Epilepsie z.B. ist ein eigenständiges Krankheitsbild -, nur in Assoziation mit dem Möbius-Syndrom nennen und zur Diskussion stellen.

Die Beobachtungen mit Muskelhypotonie wurden von folgenden Autoren gemacht: RECKEN (1891), BEETZ (1913; zwei Fälle), RAGAZZINI et al. (1960), WALLIS (1960), DALLOZ, BOY et al. (1964), GRAHAM (1964; zwei Fälle), ZARDINI (1966), ANDREANI et al. (1968), HURWITZ et al. (1968), BATTIN (1974). ANDREANI und Mitarbeiter (1968) beobachteten bei ihrem Patienten eine allgemeine Muskelhypotonie und Muskelhypoplasie.

4.14.2. Späte motorische Entwicklung

Eine späte motorische Entwicklung der Kinder äußert sich meistens, wenn sie verspätet beginnen zu krabbeln, frei zu stehen und schließlich frei zu laufen. Das freie Laufen, d.h. Laufen ohne Unterstützung, ist oft besonders stark verzögert, während Krabbeln, Aufrichten und Stehen in solchen Fällen mit nur relativ geringer Verzögerung oder sogar fast termingerecht erlernt wird.

Motorische Spätentwicklung fand ich in insgesamt 12 Beobachtungen (5,8 %): SCHMIDT (1897), HEUBNER (1900), VARIOT, ROY (1902), ZIEHEN (1908), WELDE (1912), BEETZ (1913), SNOWBALL (1915), DALLOZ, BOY et al. (1964), PLOTT (1964), CASTROVIEJO et al. (1968; zwei Fälle), eigener Fall.

Bemerkenswert erscheint mir, daß bei gleicher Häufigkeit von allgemeiner Muskelhypotonie und später motorischer Entwicklung nur in zwei Publikationen von gleichzeitigem Auftreten beider Symptome berichtet wird: BEETZ (1913) und DALLOZ, BOY et al. (1964). Andererseits erscheint es logisch, bei Vorliegen einer allgemeinen Muskelhypotonie, soweit sie sich nicht stark bessert, re ipsa eine insgesamt verzögerte Entwicklung der motorischen Fähigkeiten zu erwarten, die keiner besonderen Erwähnung bedarf. Nur so kann ich mir erklären, daß nicht mehr als zwei Autoren auf diesen Punkt besonders hingewiesen haben.

Außer bei diesen zweien wurde in keinem der Fälle mit motorischer Spätentwicklung ein klinisches oder pathologisch-anatomisches Korrelat für eine manifeste ursächliche Erkrankung festgestellt.

4.14.3. Epilepsie

In Assoziation mit dem Möbius-Syndrom fanden sich bei fünf Patienten epileptische Anfälle. Da die Epilepsie als Krampfleiden ein eigenständiges zentralnervöses Krankheitsbild mit vielgestaltiger Symptomatik, aber auch ein Symptom anderer Erkrankungen des ZNS, zum Beispiel eines Tumors, darstellen kann, handelt es sich hier lediglich um gemeinsames Auftreten zweier Krankheiten bei einem Patienten. Epilepsie oder epileptiforme Anfälle wurden von folgenden Autoren beschrieben: GRAEFE (1880), VARIOT, ROY (1902), ABRAHAMSON (1921), ALLEN (1931) und SPROFKIN, HILLMAN (1956).

4.15. Angeborene Muskeldefekte

Angeborene Muskeldefekte treten gehäuft in Verbindung mit dem Möbius-Syndrom auf. Die Frage, ob Hirnnervenlähmungen und Muskeldefekte auf einen einheitlichen, gemeinsamen Entstehungsmechanismus, auf irgendeine gemeinsame ursächliche Läsion zurückgeführt werden können, ist bis heute nicht beantwortet. Da man es auf den ersten Blick für nicht sehr wahrscheinlich hält, haben manche Autoren (SUGARMAN et al., 1973) ein anderes Krankheitsbild zur Erklärung herangezogen, das Poland-Syndrom ("Poland's anomaly").

Der Name Poland-Syndrom geht auf Alfred POLAND zurück, der 1841 bei der Sektion eines Kriminellen einseitige Symbrachydaktylie und Aplasie der sternalen Pectoralisanteile auf der gleichen Seite fand. Das Syndrom umfaßt und beschreibt Muskel-, Skelett- und Hautfehlbildungen, die manchmal mit Anomalien des Urogenitaltrakts assoziiert sind. Auch andere Mißbildungen wurden in Einzelfällen beobachtet. Bei den Muskel-, Skelett- und Hautanomalien handelt es sich

vorwiegend um Hypoplasie oder Fehlen von Pectoralis major und minor und von Stammuskulatur, daneben Syndaktylie, Brachydaktylie, Hypoplasie von Unterarm und Hand, Cafe-au-lait-Flecken, Fehlen der Mamille u.a.

Ich bin der Meinung, daß angeborene Muskeldefekte, Arm- und Handdeformitäten und ebengenannte Hautveränderungen, dabei vor allem Hypoplasie oder Fehlen der Mamille, essentieller Bestandteil des Möbius-Syndroms sind. Das Möbius-Syndrom beinhaltet per definitionem nicht nur kombinierte angeborene Lähmungen motorischer Hirnnerven, sondern darüber hinaus Kombinationen von diesen Hirnnervenlähmungen und Extremitätenmißbildungen. Daher erscheint es mir nicht ganz gerechtfertigt und einleuchtend, daß SUGARMAN und Mitarbeiter (1973) bei einem ganz eindeutigen Möbius-Syndrom von einer Kombination zweier Krankheitsbilder sprechen. SUGARMAN und Mitarbeiter (1973) haben ihre Beobachtung unter dem Titel "Moebius syndrome with Poland's anomaly" publiziert. Ich habe diese Beobachtungen daher als typisches Möbius-Syndrom in meine Beurteilung einbezogen.

Eine Fehlbildung der Brustmuskeln wurde im Zusammenhang mit dem Möbius-Syndrom insgesamt 13-mal beobachtet (6,3 %): SCHMIDT (1897), GÜTERMANN (1902), GUTZMANN (1905), ZIEHEN (1908), COLLINS (1909), BEETZ (1913), MURPHY, GERMAN (1947), ROTTER (1957), WALLIS (1960), HANISSIAN et al. (1970), JORGENSEN (1971), SUGARMAN et al. (1973), PIERSON et al. (1974).

In den meisten Fällen fehlen Pectoralis major und minor bis auf die Pars clavicularis des Pectoralis major. ROTTER (1957) und SUGARMAN et al. (1973) fanden Aplasie bzw. Fehlen der Pars sternocostalis des Pectoralis major. Diese beiden Fälle zeigen also die gleiche sonderbare Verteilungsform wie die vorigen (Fehlen der Pars sternocostalis bei erhaltener Pars clavicularis), allerdings scheint der Pectoralis minor hier intakt zu sein. MURPHY und GERMAN (1947) beschreiben Hypoplasie von Pectoralis major und minor, HANISSIAN et al.

(1970) und JORGENSEN (1971) Hypoplasie des Pectoralis major. PIERSON et al. (1974) publizierten einen Fall mit linksseitiger Pectoralisatrophie bei Hypoplasie der linken Thoraxhälfte und Aplasie (Fehlen) der 1. bis 3. Rippe links in ihrem sternalen Anteil. Die Pectoralisdefekte beim Möbius-Syndrom sind ausnahmslos auf eine Seite beschränkt.

Neben diesen einseitigen Pectoralisdefekten und oft mit ihnen gemeinsam kommen Hypoplasie und Aplasie der Mamille, der Mamma oder beider zusammen vor. MURPHY, GERMAN (1947) sahen auch eine auffällig dünne Haut über der hypoplastischen Brust. Eine spärlich entwickelte bzw. hypoplastische Mamille bei Hypoplasie oder Fehlen der Brustmuskeln ist durch ZIEHEN (1908), BEETZ (1913) und MURPHY, GERMAN (1947) beschrieben. Im Fall von WALLIS (1960) fehlen Mamille und M. pectoralis und in der Beobachtung von GÜTERMANN (1902) sogar Mamma, Mamille und Mm. pectorales major und minor bis auf die Pars clavicularis. MARNER (1951) fand eine einseitige Hypoplasie von Mamma und Mamille ohne Muskeldefekt und GUTZMANN (1905), FRY (1918) und DANIS et al. (sine anno) isolierte Hypoplasie einer Brust. Insgesamt liegen acht Fälle von Mamillenhypo- oder-aplasie und fünf Fälle von hypoplastischer oder fehlender Mamma vor. Dabei weise ich noch einmal darauf hin, daß es sich bei diesen Beobachtungen teilweise um dieselben Patienten handelt, die Fehlbildungen sind nur aus systematischen Gründen getrennt aufgeführt.

Neben den oben angeführten Beobachtungen von Pectoralisdefekt und Mamma- und Mamillenhypo- bzw. -aplasie möchte ich noch einige Einzelbeobachtungen besonders hervorheben, die sich ebenfalls mit Anomalien im Bereiche des Stammes, des Rumpfes befassen.

Wie bei den Pectoralisdefekten schon erwähnt, veröffentlichten PIERSON und Mitarbeiter (1974) einen Fall mit Möbius-Syndrom, der außer einer linksseitigen Pectoralisatrophie

Hypoplasie der ganzen linken Thoraxhälfte aufweist und Aplasie (Fehlen) der 1. bis 3. Rippe links in ihrem sternalen Anteil.

DOMZAL und Mitarbeiter (1957) fanden ebenfalls eine Anomalie des knöchernen Thorax: 13 Rippen rechts und eine überzählige rechte Wirbelkörperhälfte zwischen Th₄ und Th₅.

Multiple Muskeldefekte und Muskelhypoplasie sind bei BEETZ (1913) und MURPHY und GERMAN (1947) beschrieben. Von drei Geschwistern mit Möbius-Syndrom, zwei Schwestern und einem Bruder, weist der letztgenannte schwere Anomalien auf (BEETZ, 1913). Serratus anterior und Supraspinatus fehlen rechts vollständig; Serratus anterior links, die unteren Anteile des Latissimus dorsi rechts, Infraspinatus beiderseits, links stärker als rechts, Levator scapulae links und die oberen Anteile des Trapezius links sind deutlich hypoplastisch. Schon bei bloßer Betrachtung "springt die deutliche Abmagerung der rechten Schulterseite, der Tiefstand und das leicht flügel förmige Abstehen des rechten Schulterblattes in die Augen" (BEETZ, 1913).

Analog zu diesem Fall zeigt der Patient von MURPHY und GERMAN (1947) eine jeweils linksseitige Hypoplasie von Pectoralis major et minor, Teres major und minor, Serratus anterior und Latissimus dorsi. Das linke Schulterblatt ist deutlich kleiner als das rechte.

4.16. Extremitätenmißbildungen

4.16.1. Arm- und Handmißbildungen

Wie die angeborenen Muskeldefekte, so erscheinen auch Vorkommen und Entstehung der Extremitätenmißbildungen in Verbindung mit Hirnnervenlähmungen beim Möbius-Syndrom rätselhaft und eigenartig. Es fällt einfach schwer, an eine gemeinsame Ätiologie beider "Symptome" dieses Krankheitsbildes zu glauben,

und man meint, der Gedanke, es könne sich schließlich doch um ein zufälliges Zusammentreffen zweier angeborener Mißbildungssyndrome handeln, lasse sich zunächst nicht ganz von der Hand weisen.

Gegen diese Theorie spricht jedoch die Häufigkeit von Extremitätenmißbildungen beim Möbius-Syndrom. Ich habe insgesamt in 41 Fällen eine Entwicklungsstörung oder Anomalie der oberen Extremität gefunden und in 53 Fällen Klumpfuß, meistens Pes equinovarus. Dazu sind noch etliche Beobachtungen zu zählen, bei denen Syndaktylie der Zehen, teilweise Fehlen oder Hypoplasie des Fußes, Hypoplasie des Unterschenkels oder des gesamten Beines und Muskelhypoplasien des Beines vorkommen.

Bei einer Gesamtzahl von 206 Fällen mit Möbius-Syndrom, einschließlich der eigenen, zeigen 86 Patienten (41,8 %) Extremitätenmißbildungen. Ich glaube, diese Zahlen sprechen für sich, und es erfordert kein weiteres Beweismaterial, um deutlich zu machen, daß es sich beim Möbius-Syndrom nicht um ein zufälliges Zusammentreffen von Mißbildungssyndromen, sondern ein zwar vielgestaltiges, aber per definitionem abgegrenztes, in sich geschlossenes Krankheitsbild handelt.

Die Mißbildungen der oberen Extremität, insgesamt in 41 Fällen (19,9 %) beschrieben, bieten kein einheitliches, sondern im Gegenteil recht buntes Bild. Der Systematik wegen unterteile ich sie in 23 Beobachtungen mit einseitigen und 18 mit doppelseitigen Anomalien, ohne mich jedoch im folgenden auf ein- oder doppelseitiges Auftreten zu beziehen. Zunächst befasse ich mich mit den Fehlbildungen der Finger.

Eine isolierte Syndaktylie fand sich in 7 Fällen. Diese Verwachsungen können bis zum Fingerendglied hinaufreichen; die Hand ist in diesem Fall einstrahlig und weitgehend undifferenziert, zweistrahlig dagegen, wenn der Daumen aus diesem Verband ausgenommen ist. Eine solche Syndaktylie kann völlig undifferenziert sein, d.h. die einzelnen Fingerstrahlen

sind nicht voneinander zu trennen, sondern haben eine gemeinsame, plumpe Knochenstruktur. Weniger gravierend ist eine Syndaktylie der Weichteile bei normaler Struktur und Differenzierung des Handskeletts. Meistens reicht eine solche "Schwimmhaut", wie sie im Deutschen gern genannt wird, - im angloamerikanischen Sprachraum ist der Terminus "webbing" üblich -, bis zum distalen Köpfchen der proximalen Phalanx, manchmal jedoch auch bis zu den Fingernägeln.

Eine Syndaktylie der Weichteile, die sich auch auf einzelne Finger beschränken kann, liegt in den folgenden Fällen ausschließlich vor. SPATZ und ULLRICH (1931) sprechen von "Flughautbildung einzelner Finger", ALLEN (1931) beschreibt eine Schwimmhaut zwischen Daumen und Index an beiden Händen, FEVE et al. (1972) Syndaktylie zwischen Index und Mittelfinger beiderseits nur im Bereich der proximalen Phalangen. Auch MÖBIUS (1888) weist auf eine "straffe Schwimmhaut" zwischen dem 2. und 3. Finger der rechten Hand hin, die ursprünglich bis zum Fingerendglied heranreichte, dann bis zum 1. Interphalangealgelenk operativ gespalten wurde. HARRISON, PARKER (1960) und GÜTERMANN (1902) publizierten Fälle mit Syndaktylie beider bzw. einer Hand, die sich bei der Beobachtung von RICHARDS (1953) auf den 2. - 5. Finger (bds.) beschränkt. Auch bei GÜTERMANN reicht die Verwachsung der Finger nicht über den Bereich der proximalen Phalangen hinaus.

Polydaktylie wurde nur zweimal gefunden; WARRINGTON's Fall (1897) zeigt eine Anlage von sechs Fingern an beiden Händen, und HICKS (1943) beschreibt Polysyndaktylie beiderseits.

Zwei Beobachtungen von Minimalveränderungen der Finger möchte ich nicht vergessen zu erwähnen, eine "Mißbildung der Phalanx distalis indicis" (SCHAPRINGER, 1889) und Klino-daktylie beider kleiner Finger (ZARDINI, 1966).

Noch häufiger tritt das Bild der Symbrachydaktylie auf, in insgesamt neun Fällen: CAMERON (1924), WOLLENSAK et al. (1962). Die weiteren Beobachtungen werde ich einzeln anführen und möglichst mit kurzen Worten charakterisieren: KRIEG (1896): Syndaktylie links und Symbrachydaktylie rechts; VAN GELDER, WEYL (1927): Verkürzung besonders der radialen Finger und Syndaktylie beider Hände; VAN ALLEN, BLODI (1960): Brachydaktylie des 2.-4. Fingers rechts mit Verwachsung der proximalen Phalangen; BALDUS (1964): Symbrachydaktylie des 2.-4. Fingers links; eigener Fall: Brachydaktylie und Kamptodaktylie des 2.-4. Fingers und Syndaktylie des 2.-5. Fingers links.

EVANS (1955) gibt eine besonders genaue Beschreibung: Die Hände sind symmetrisch klein; der fünfte Finger ist beiderseits normal lang, alle anderen sind verkürzt. Alle Finger sind durch eine Schwimmhaut verbunden, die bei Daumen und kleinem Finger bis zur Mittelphalanx und beim 2.-4. Finger bis zur Nagelbasis reicht.

Bei der Beobachtung von PIERSON et al. (1974) sind Handwurzel, Mittelhand und Phalanx proximalis normal groß, Phalanx medialis und distalis dünn und kurz. Die ursprünglich vorhandenen Schwimmhäute waren zu einem früheren Zeitpunkt chirurgisch entfernt worden.

Unter dem Punkt "Hypoplasie von Hand und Arm" habe ich alle Beobachtungen zusammengefaßt, die Hypoplasie der oberen Extremität, besonders der Hände aufweisen, aber auch die, bei denen Fingerglieder oder sogar die ganze Hand fehlt, also alle schweren Mißbildungen.

Eine Hypoplasie der Hand wird von VARIOT, ROY (1902), GUTZMANN (1905), ALAJOUANINE et al. (1930) und MURPHY und GERMAN (1947) angegeben; MURPHY und GERMAN weisen neben der Hypoplasie der Hand noch auf eine Brachydaktylie des 2. und 5. Fingers derselben Hand hin.

GARRAHAN und CUCULLU (1932) sprechen nur von einer Arm-deformation links; und ZURRO et al. (1973) fanden eine Hypoplasie der rechten Hand, hauptsächlich beruhend auf einer Verkürzung sämtlicher Finger, aber auch der Metacarpalia und der Handwurzel. Der Index hat nur zwei Phalangen und ist mit dem Mittelfinger durch eine Schwimmhaut verbunden.

Die nun folgenden Beobachtungen zeigen noch schwerere Mißbildungen der Hände und drei zusätzlich Hypoplasie des Armes; daher werde ich sie als Einzelbeobachtungen schildern: Ektrodaktylie, d.h. Fehlen von Handstrahlen, Fingern oder Fingergliedern, sieht man bei TRIDON et al. (1971) und in einem der Fälle von PIERSON et al. (1974). In der Beschreibung von TRIDON haben alle Finger der linken Hand nur zwei Phalangen, und bei PIERSON bestehen Zeige- und Mittelfinger aus nur zwei Phalangen, und 1., 2., 4. und 5. Finger sind außerdem durch eine Schwimmhaut verbunden.

Als weitere schwere Mißbildungen sind zu nennen:

RICHARDS (1953): Mikrodaktylie des 2.-5. Fingers rechts und Hypoplasie der linken Hand; der linke Daumen ist klein, alle anderen Metacarpalia und Phalangen fehlen vollständig. Außerdem liegen schwere Mißbildungen der unteren Extremitäten vor;

BREININ (1957): Die linke Hand und das linke Handgelenk fehlen vollständig;

JORGENSON (1971): Der rechte Daumen ist hypoplastisch, alle anderen Finger dieser Hand fehlen vom Metacarpophalangealgelenk ab. Links ist der Daumen normal gestaltet, der Zeigefinger hypoplastisch, und die restlichen drei Finger sind durch eine Schwimmhaut miteinander verbunden;

SUGARMAN et al. (1973): Es liegt Akromikrie der linken Hand mit Syndaktylie der Weichteile und Brachydaktylie des 2.-5. Fingers vor. Die Mittelphalangen des 2.-4. Fingers fehlen, und man sieht leichtes "clubbing" der Fingernägel links;

PIERSON et al. (1974): Die linke Hand eines männlichen Säuglings im Alter von einem Monat ist stark hypoplastisch. Erkennbar vorhanden ist nur eine Anlage von Daumen und Zeigefinger. Auf einer Röntgenaufnahme kann man nur das Metacarpale I identifizieren.

Auch die drei letzten Fälle mit einer zusätzlichen Hypoplasie des Armes stelle ich in dieser Form als Einzelbeobachtungen vor:

FRY (1918): Neben einer Brachydaktylie des 2.-5. Fingers links findet sich eine Hypoplasie des linken Armes, der in bezug auf Länge und Umfang deutlich hinter dem rechten zurückbleibt, ohne jedoch Muskelatrophie aufzuweisen;

MARNER (1951): Es liegt Symbrachydaktylie des 2.-5. Fingers rechts vor. Im Röntgenbild erkennt man deutliche Hypoplasie der Mittel- und Endphalangen. Insgesamt sind Hand und Arm rechts deutlich kleiner bzw. kürzer als links, hauptsächlich aufgrund der hypoplastischen Hand;

CASTROVIEJO et al. (1968): Hand und Unterarm rechts sind stark hypoplastisch. Beim Röntgen findet man eine knöcherne Verschmelzung von Elle und Speiche und eine Hypoplasie der Phalangen; die Phalanx medialis des rechten Mittelfingers fehlt. Außerdem liegt eine Syndaktylie des 2.-5. Fingers vor.

Am Ende dieses Kapitels möchte ich noch auf eine Beobachtung hinweisen, die von DALLOZ und NOCTON (1964) gemacht wurde und in keine dieser bisherigen Kategorien einzuordnen ist. Die Autoren beschreiben ein zweijähriges Mädchen, bei dem auffällt, daß beide Hände in Ulnarflexion fixiert sind. Außerdem liegt eine Dupuytren'sche Kontraktur beiderseits vor, die eine Zwangsbeugehaltung des 3.-5. Fingers bewirkt.

4.16.2. Mißbildungen und Fehlstellungen der unteren Extremität

Der Klumpfuß ist die häufigste Extremitätenmißbildung überhaupt im Rahmen des Möbius-Syndroms. Insgesamt wurden 53 Fälle mit Klumpfuß publiziert (25,6 %), davon sind in etwa $3/4$ (40 Beobachtungen) beide Füße und in $1/4$ (13 Fälle) nur ein Fuß betroffen. In der überwiegenden Mehrzahl liegt Pes equinovarus vor; nur einige Fälle bilden Ausnahmen: Pes cavaoalvus (SPROFKIN, HILLMAN, 1956), Metatarsus varus (EVANS, 1955), Pes varus (RAGAZZINI et al., 1971; KRIEG, 1896). KRIEG beschreibt neben einem Hohlfuß rechts noch Muskelhypoplasie des rechten Unterschenkels.

Da es sich bei den Mißbildungen der unteren Extremität vorwiegend um Klumpfuß handelt, habe ich, um die Übersichtlichkeit der Tabelle nicht aufs Spiel zu setzen, die restlichen Anomalien nur knapp unter der Rubrik "weitere Mißbildungen" erwähnt. Ich gehe an dieser Stelle genau darauf ein und stelle die Einzelbeobachtungen vor; ich beginne mit den Zehenanomalien.

Syndaktylie der Zehen, teilweise assoziiert mit anderen Mißbildungen, liegt in folgenden Beobachtungen vor:
CASTROVIEJO et al. (1968); DANIS et al. (sine anno):
Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, Mißbildung der 4.;
RICHARDS (1953): Pes equinovarus beiderseits, Syndaktylie der Zehen und fibröse Ankylose aller Interphalangealgelenke der Zehen;
NISENSEN et al. (1955): Syndaktylie beider Füße, die 1. und 2. Zehe links fehlt.

GAZEPY (1894) beschreibt bei zwei Geschwistern mit Möbius-Syndrom verwachsene Zehen beiderseits. Bei BATTIN's (1974) Fall fehlt das Endglied beider Großzehen, und bei einer

weiteren Beobachtung von CASTROVIEJO et al. (1968) liegt Kamptodaktylie der Zehen vor, d.h. eine angeborene Beugekontraktur ohne knöcherne Veränderungen.

In seinem zweiten und dritten Fall fand RICHARDS (1953) gravierende Mißbildungen der Füße. Im einen Fall wurde Pes equinovarus rechts festgestellt; links sind die drei lateralen Mittelfußknochen fehlgebildet, und alle Phalangen fehlen. Im anderen Fall sind beide Schienbeine deutlich nach außen tordiert. Rechts fehlen alle Phalangen und die distalen Enden der Metatarsalia; die verbliebenen Teile des Fußes stehen in Equinovarusstellung. Vom linken Fuß fehlen alle Teile distal der Fußwurzel. Der Tarsus befindet sich in Equinus- (Spitzfuß-) Stellung. Die schweren Mißbildungen der oberen Extremität sind dort (a.a.O.) beschrieben.

Neurogene stationäre Muskelatrophie beider Unterschenkel und Klumpfuß findet man bei FEVE et al. (1972) und Muskelatrophie der gesamten unteren Extremität bei PIERSON et al. (1974).

OLSON und Mitarbeiter (1970) führen eine Muskelschwäche des M. iliopsoas, M. extensor digitorum brevis und Abductor hallucis longus auf eine Erkrankung der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark zurück.

NIENSON et al. (1955) schildern eine Beobachtung mit Verkürzung des rechten Beines und Fußes bei Torsion der Tibia nach außen und Coxa valga beiderseits, und GRAHAM (1964) beschreibt bei einem seiner Fälle eine Hypoplasie des linken Beines.

4.17. Geschlechtsverteilung beim Möbius-Syndrom

Untersucht man das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten mit Möbius-Syndrom, so findet man etwa eine Relation

von 1:1. Da nicht alle Autoren das Geschlecht ihrer Patienten angegeben haben, konnte ich aus der gesamten Literatur unter Einbeziehung der eigenen Fälle 103 männliche und 88 weibliche Beobachtungen mit Möbius-Syndrom zusammenstellen. Das entspricht exakt einer Relation 1:9 = 1 170:1.

4.18. Wichtige Komplikationen

Die Komplikationsrate beim Möbius-Syndrom stellt sich als insgesamt sehr gering dar und beschränkt sich eigentlich auf drei Punkte.

Aufgrund der Saug- und Schluckstörungen können die Ernährungsbedingungen besonders bei Säuglingen und Kleinkindern extreme Ausmaße annehmen. Da die Mütter in solchen Situationen nur kleinste Portionen, z.B. mit einem Löffelchen, zuführen können, ist die Versorgung solcher Kinder mit lebensnotwendigen, meist flüssigen Nährstoffen ein sehr mühsames, zeitraubendes Unterfangen. Die Betroffenen sind oft untergewichtig, es können jedoch auch schwere Gedeihstörungen und sogar hochgradige Abmagerungszustände resultieren, die theoretisch ad exitum führen können. In solch bedrohlichen Situationen wird man auf Sondenernährung oder schließlich auf Infusionen zurückgreifen müssen. Mir ist allerdings kein solcher Fall mit tödlichem Ausgang aus der Literatur präsent.

Die schon genannten Schluckstörungen haben nicht selten Aspiration zur Folge, aus der sich eine schwere Aspirationspneumonie entwickeln kann. Ein Neugeborener mit Möbius-Syndrom starb im Alter von einem Monat an den Komplikationen einer Aspiration und wurde anschließend obduziert (HANISSIAN et al., 1970). Sein Zwillingsbruder, ebenfalls mit Möbius-Syndrom, kam unmittelbar nach der Geburt durch Fruchtwasseraspiration ad exitum.

Die dritte und letzte Komplikation besteht von seiten des Auges, das aufgrund des unvollständigen Lidschlusses bei Facialislähmung den Einflüssen von außen schutzlos ausgesetzt ist. Daraus resultieren chronische, aber auch rezidivierende akute Konjunktivitiden und Keratokonjunktivitiden. Der nicht vom Lid bedeckte Teil der Hornhaut kann nicht mit Tränenflüssigkeit benetzt werden und trocknet daher leicht aus (Xerosis corneae). Die Expositionskeratitis (Keratitis e lagophthalmo) bewirkt eine Schädigung der Hornhaut im Sinne von zahlreichen Epitheldefekten. Ein unbehandeltes Ulcus corneae kann bei Durchbruch durch die Descemet'sche Membran zum Verlust des Auges führen. Hornhauttrübungen kommen vor. Man führt in den Fällen mit Lagophthalmus auch heute noch gern als prophylaktische Maßnahme die Tarsorrhaphie durch, eine operative Verengerung der Lidspalte. Dabei werden Ober- und Unterlid vom lateralen Augenwinkel her miteinander vernäht. Ich habe auf die Gefährdung des Auges bei Vorliegen eines Lagophthalmus schon früher hingewiesen und Beispiele angeführt.

4.19. Prognose beim Möbius-Syndrom

Durch sorgfältige Beobachtung und Betreuung vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter kann man versuchen zu verhindern, daß die genannten Komplikationen überhaupt auftreten, bzw. man hat die Möglichkeit, sie rechtzeitig therapeutisch anzugehen. Die Prognose quoad vitam ist daher als gut zu bezeichnen, die Patienten haben dieselbe durchschnittliche Lebenserwartung wie die Normalbevölkerung.

4.20. Therapeutische Möglichkeiten

Eine mögliche Therapie kommt in Frage, was die Korrektur der Klumpfußstellung anbetrifft; sie sollte frühzeitig erfolgen. Wie schon erwähnt, sollte man den eventuell notwendigen Schutz des Auges bedenken. Schielstellungen der Augen kann man frühzeitig behandeln. Eine vielleicht erwägbare Verbesserung der mimischen Funktionen, besonders was den M. orbicularis oris anbetrifft, fällt in das Fachgebiet der plastischen Chirurgie. Es wurden im letzten Jahrzehnt verschiedene Operationsmethoden mit mehr oder minder großem Erfolg angewandt; ich möchte auf die Techniken nicht weiter eingehen. Wenn es gelingt, die Funktion des Orbicularis oris zumindest zu geringen Teilen wiederherzustellen, z.B. durch Muskeltransplantation, so können lästige Symptome wie Speichelfluß bei offenstehendem Mund und hängende Mundwinkel beseitigt werden. Darüber hinaus dürfte es gelingen, durch erfolgreiche plastische Korrekturen die psychosoziale Gesamtsituation der Patienten entscheidend zu verbessern.

5. Kombination von Möbius-Syndrom und anderen Krankheitsbildern

Im Anschluß an das umfangreiche Kapitel der Symptomatik möchte ich über einige Publikationen von Möbius-Syndrom berichten, die Koinzidenz mit anderen Erkrankungen beschreiben und mir daher erwähnenswert erscheinen.

Über die Kombination von Möbius-Syndrom und Epilepsie habe ich schon vorher(4.14.3.) berichtet, insgesamt sind fünf Fälle bekannt: GRAEFE (1880), VARIOT, ROY (1902), ABRAHAMSON (1921), ALLEN (1931) und SPROFKIN, HILLMAN (1956).

In drei anderen Fällen liegt Arthrogryposis multiplex congenita vor: SPROFKIN, HILLMAN (1956) und HANISSIAN et al. (1970; zwei Fälle).

SPROFKIN und HILLMAN präsentieren einen siebenjährigen Jungen mit einer fibrösen Ankylose beider Kniegelenke in 20° Beugehaltung und Pes cavovagus beiderseits. Auch seine Schwester zeigt diese für Arthrogryposis multiplex charakteristischen Veränderungen, aber nicht in Verbindung mit Möbius-Syndrom. HANISSIAN und Mitarbeiter (1970) stellen zwei neugeborene männliche Zwillinge vor, die beide Arthrogryposis multiplex, d.h. Beugekontraktur aller Gelenke aufweisen. Der eine starb unmittelbar nach der Geburt, der andere nach einem Monat an Aspiration.

KAHLMETER (1916) und OLSON et al. (1970) demonstrieren je einen Fall mit Hypogonadismus und Möbius-Syndrom. KAHLMETER stellt einen 38-jährigen Mann mit hochgradigen endokrinen Störungen, Testishypoplasie und rudimentärer Entwicklung des Penis vor. Bartwuchs fehlt, ebenso die Körperbehaarung. Auffällig sind außerdem die Kastratenstimme und eine Psyche mit deutlich infantilen Zügen. Die Epiphysenlinien sind nicht geschlossen; Körpermaße und Proportionen normal.

Der 18-jährige Patient von OLSON et al. (1970) hat leichte einseitige Gynäkomastie, spärliche Schambehaarung; Bart- und Achselbehaarung fehlen. Bei Testishypoplasie, infantilem Penis und einem röntgenologischen Knochenalter von 15 Jahren liegt ein eunuchoider Habitus vor, zumal die Armspanne um 7 cm länger ist als die Körpergröße. Die Werte des Plasmatestosteronspiegels im Blut entsprechen solchen von Jungen vor der Pubertät. Die Leydig'schen Zwischenzellen sind durch Gonadotropine stimulierbar. Alle Befunde sprechen also für Gonadotropinmangel und somit für hypogonadotrophischen Hypogonadismus. Darüber hinaus imponiert eine leichte Schwäche der Mm. iliopsoas, extensor digitorum brevis und abductor hallucis bilateral. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist herabgesetzt. Die Autoren ziehen eine Erkrankung der motorischen Vorderhornzellen in Erwägung.

TRIDON und Mitarbeiter (1971) stellen drei Patienten mit Möbius-Syndrom und progressiver neurogener Muskelatrophie vor. Eine 34-jährige Frau zeigt progressive neurogene Muskelatrophie des peripheren Typs an der linken Hand und an beiden Unterschenkeln (Tibia- und Peroneusmuskulatur).

Bei der zweiten Beobachtung mit Hypotonie und progressiver Muskelatrophie distal an den Extremitäten stellen sich die Autoren die Frage, ob es sich um ein Werdnig-Hoffmann-Syndrom handeln könnte, entscheiden sich jedoch nicht endgültig zu dieser Diagnose. Als Pyramidenzeichen finden sich Hyperreflexie und Verbreiterung der reflexogenen Zonen.

Im dritten Fall liegt eine diffuse progressive Muskelatrophie vorwiegend im Bereich des Schultergürtels vor. Das Kind hat außerdem Athetose und eine deutliche Hypotrophie der linken Körperhälfte. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist bei allen Patienten reduziert.

NEIMANN und Mitarbeiter (1965) fanden bei ihrer kleinen Patientin, die später bei TRIDON et al. (1969 und 1971) noch zweimal veröffentlicht, von mir jedoch nur einmal zitiert wurde, eine Myopathie, eine myogene Atrophie mit Hypotonie und Areflexie. Die Scapulae alatae sind eindrucksvolle Anzeichen für die Muskelatrophie.

RUBINSTEIN und Mitarbeiter (1975) publizierten einen Fall mit Möbius-Syndrom, Kallmann-Syndrom und Morbus Charcot-Marie-Tooth. Unter Kallmann-Syndrom versteht man die Kombination von Anosmie und Hypogonadismus. Hier liegt hypogonadotrophischer Hypogonadismus vor bei hypoplastischem Uterus, primärer Amenorrhoe und fehlenden sekundären Geschlechtsmerkmalen.

Die Untersuchung der unteren Extremität ergab eine symmetrische Abschwächung der Sehnenreflexe und der Empfindungswahrnehmung von Schmerz, Berührung und Vibration. Es liegt eine geringe Muskelatrophie und Schwäche der Mm. interossei, tibiales anterior, peronei und extensores digitorum vor.

Auffällig sind darüber hinaus Hammerzehen und hohes Fußgewölbe.

Die Nervenleitgeschwindigkeit ist reduziert, und der EMG-Befund deutet auf eine verminderte Zahl von motorischen Einheiten hin. Die Muskelbiopsie bestätigt den Verdacht einer relativ leichtgradigen, wohl progressiven neurogenen Atrophie, ebenso die Nervenbiopsie, die das histologische Bild einer peripheren Nervendegeneration von fortgeschrittenem Grade bietet.

Die periphere Neuromathie, - es handelt sich wahrscheinlich um einen Morbus Charcot-Marie-Tooth -. wird innerhalb der Familie dominant vererbt: der Vater und zwei Brüder zeigen ebenfalls die progressive periphere Neuropathie und angeborenen hohen Gaumen und Hammerzehen.

Ein kleiner Patient von CHAPTAL et al. (1966) mit rechtsseitiger Facialis- und bilateraler Abducenslähmung kam früh ad exitum, wahrscheinlich aufgrund der multiplen Mißbildungen: Canalis atrioventricularis communis, Hufeisenniere und Oesophagotrachealfistel.

WALLIS (1960) beschreibt zwei Fälle mit Möbius-Syndrom und sehr hohen Kreatinwerten im Urin. Ich habe allerdings einen dieser Fälle ausgesondert, da er die diagnostischen Kriterien für das Möbius-Syndrom nicht erfüllt, und ihn unter die Fälle mit Randsymptomatik eingereiht. Kreatinurie wird bei Myasthenia gravis und bei Muskeldystrophie gefunden und deutet auf Anomalien im Muskelmetabolismus hin. Die Autorin weist auf Ähnlichkeit zwischen Möbius-Syndrom und Amyotonia congenita hin und fügt hinzu, vielleicht sei doch eine Myopathie die Ursache des Möbius-Syndroms und nicht ein neurologischer Defekt.

EVANS (1955) stellt ein siebenjähriges Mädchen vor mit Möbius-Syndrom und Klippel-Feil-Syndrom. Als Charakteristika werden der kurze Hals, die fragmentären Halswirbel und eine Fehlentwicklung der primären Zähne angegeben.

Ein Fall von BATTIN (1974) schließlich bietet eine Kombination von Möbius-Syndrom, Chondrodystrophie und einer doppelten Anlage von Ureter und Nierenbecken auf beiden Seiten. Der Verdacht auf Achnödroplasie bestand schon bei Geburt. Als charakteristisch angegeben sind der dysharmonische Zwergwuchs bei Mikromelie, vermindertes Knochenalter (Knochenalter von zehn Monaten im Alter von zwei Jahren), klaffende Schädelnähte und ein Schädelumfang von 30 cm.

6. Überblick über Häufigkeit der verschiedenen Symptome beim Möbius-Syndrom

Nachdem ich bisher großen Wert darauf gelegt habe, im Detail jedes Einzelproblem beim Möbius-Syndrom darzustellen, möchte ich jetzt noch einmal versuchen, einen Überblick über die wichtigsten Symptome im Zusammenhang zu geben.

Als Minimalkriterium in der Diagnostik des Möbius-Syndroms gilt die Kombination zweier Hirnnervenlähmungen. Die Lähmungen sind angeboren und schreiten im Laufe des Lebens nicht fort, sondern bleiben stationär. Mit Ausnahme des N. vestibulocochlearis und sensibler Trigeminusanteile sind nur motorische Hirnnerven betroffen.

Kardinalsymptom des Möbius-Syndroms ist ganz unbestritten die Facialislähmung, wie auch die zahlreichen Synonyma des Krankheitsbildes dokumentieren. Eine Facialislähmung ganz unterschiedlicher Ausprägung bestimmt bei 203 von 206 Beobachtungen das Bild; das entspricht 98,5 % aller Fälle mit Möbius-Syndrom.

Nur bei drei Patienten liegt keine Facialislähmung vor: GAZEPY (1894), VON PFAUNDLER (1913) und PLOTT (1964).

Bei GAZEPY handelt es sich um ein Mädchen mit linksseitiger Abducenslähmung in Kombination mit Ptosis und Lähmung des Rectus superior links und des Rectus medialis rechts (N. III). Außerdem liegen Hypoplasie des linken Unterlides, Intelligenzminderung und eine Extremitätenmißbildung im Sinne von Brachydaktylie und "verwachsenen Zehen" vor. Im ganzen ist die Definition vom Möbius-Syndrom erfüllt.

VON PFAUNDLER demonstriert ein Kind mit VI-Lähmung beiderseits, XII-Lähmung rechts und Klumpfuß links und PLOTT ein Kind mit VI-Lähmung links, VIII-Lähmung rechts, Posticuslähmung und Intelligenzminderung.

An zweiter Stelle rangiert ebenfalls als Leitsymptom die Abducenslähmung mit 77,4 %, gefolgt von der Oculomotoriusparese mit 38,4 %. Die Ptosis ist das Symptom für die Lidheberlähmung. Der dafür verantwortliche M. levator palpebrae wird auch vom N. oculomotorius innerviert. Ptosis liegt unter den Hirnnervenlähmungen an 8. Stelle (10,2 %).

Trochlearislähmung wird in 21,4 % aller Fälle gefunden (5. Stelle) und fehlende konjugierte Lateralebewegungen der Bulbi in 9,2 % (10. Stelle).

Mit 32,0 % folgt die Hypoglossuslähmung der Oculomotoriusparese auf dem 4. Rang. Alle anderen Hirnnervenlähmungen ordnen sich in der angegebenen Reihenfolge: Gaumensegel 14,6 %, Vestibulocochlearis 11,2 %, Trigemini (motorisch) 10,2 %, (sensibel) 4,85 %, Kehlkopf 3, 4 %, Pharynx 2,42 % und Accessorius 1,94 %.

In der Gesamthäufigkeit aller Symptome folgt Schielstellung der Augen hinter der Oculomotoriuslähmung an 4. Stelle (36,8 %); Lagophthalmus findet sich in 29,1 %, Klumpfuß in 25,6 %, Saug- und Schluckstörungen nach der Geburt in 23,8 % und Arm- und Handmißbildungen in 19,9 %.

Intelligenzminderung wird in 16,0 % der Fälle mit Möbius-Syndrom

diagnostiziert, Mikrognathie in 12,6 %, Epikanthus in 9,2 % und Ohrmuscheldysplasie und eine Artikulationsstörung in bezug auf die Labiallaute in je 8,7 %. Alle anderen Auffälligkeiten liegen in der Wertigkeit unterhalb dieser prozentualen Angaben und sind aus der tabellarischen Gliederung zu entnehmen.

In einer zusammenfassenden Beurteilung kann ich feststellen, daß Facialis- und Abducenslähmung mit 98,5 % bzw. 77,4 % für die Diagnostik von allergrößter Bedeutung sind, die wichtigsten, die Leitsymptome. In großem Abstand folgen als weitere Kriterien, der Häufigkeit nach geordnet, Oculomotoriuspareesen mit 38,4 %, Strabismus mit 36,8 % und Hypoglossuslähmung mit 32,0 %.

Faßt man alle Mißbildungen der Extremitäten zusammen, so notiert man immerhin einen prozentualen Anteil von 41,8 % im ausgewerteten Krankengut. Aufgeteilt ergibt sich für das Auftreten von Klumpfuß eine Häufigkeit von 25,6 % und für Mißbildungen der oberen Extremitäten ein Wert von 19,9 %.

Extremitätendysplasien sind also für die Diagnostik des Möbius-Syndroms von nicht zu unterschätzender Bedeutung und integrierender Bestandteil des Krankheitsbildes. Dennoch bleibt, wie auch aus dem Zahlenmaterial zu entnehmen ist, die dominierende Rolle der angeborenen Hirnnervenlähmungen bestehen, und ich bin der Meinung, daß ohne Kombination von Hirnnervenlähmungen die Diagnose Möbius-Syndrom nicht gestellt werden kann. Auf derartige "forme fruste"- oder Grenzfälle komme ich später zurück.

Ich habe Grenzfälle in meinen tabellarischen Aufgliederungen nicht berücksichtigt und nur Fälle einbezogen, die den minimalen diagnostischen Kriterien genügen, um die Statistik nicht oder möglichst wenig zu verfälschen.

6.1. Häufigkeitsverteilung der Einzelsymptome tabellarisch
(zugrunde liegen 206 Fallbeschreibungen)

Nummer	Art des Symptoms	Anzahl der Fälle	%
1.	VII-Lähmung	203	98,5
2.	VI -L.	160	77,4
3.	III-L.	79	38,4
4.	XII-L.	66	32,0
5.	IV -L.	44	21,4
6.	Gaumensegellähmung (N. IX)	30	14,6
7.	VIII-L.	23	11,2
	motorisch	21	10,2
8.	V-L. sensibel	10	4,85
8.	Ptoxis	21	10,2
10.	Konjugierte Lateralbewegung der Bulbi fehlt	19	9,2
11.	Kehlkopflähmung (N. X)	7	3,4
12.	Pharynxlähmung (Nn. IX und X)	5	2,42
13.	Lähmung des M. sternocleido- mastoideus (N. XI)	4	1,94
14.	Strabismus	76	36,8
15.	Lagophthalmus	60	29,1
16.	Klumpfuß	53	25,6
17.	Saug- (und Schluck-) Störungen postnatal	49	23,8
18.	Arm- und Handmißbildungen	41	19,9
19.	Intelligenzminderung	33	16,0
20.	Mikrognathie	26	12,6
21.	Epikanthus	19	9,2

Nummer	Art des Symptoms	Anzahl der Fälle	%
22.	Ohrmuscheldysplasie (Mikrotie)	18	8,7
22.	Artikulationsstörung der Labiallaute	13	8,7
24.	Hoher Gaumen	17	8,2
25.	Vestibulärer Nystagmus fehlt	15	7,5
26.	Spontannystagmus	14	6,8
27.	Pectoralisdefekt	13	6,3
27.	Allgemeine Muskelhypotonie	13	6,3
29.	Späte motorische Entwicklung	12	5,8
30.	Gehörgangsatresie	11	5,3
31.	Regurgitation durch die Nase	9	4,35
32.	Mamillenhypo- und -aplasie	8	3,88
33.	Mammahypo- und -aplasie	5	2,43
33.	Tränensekretion fehlt	5	2,43
33.	Caruncula lacrimalis fehlt	5	2,43
33.	Niedrig ansetzende Ohrmuscheln	5	2,43
37.	Mikrocephalie	4	1,94

6.2. Vergleich von Häufigkeitsangaben verschiedener Autoren

In der Literatur existieren noch zwei weitere Arbeiten, die über umfangreicheres kasuistisches Material verfügen; HENDERSON (1939) wertete 61 Fälle aus und DANIS und BRIHAYE-VAN GEERTRUYDEN (sine anno) 86. Angaben zur Häufigkeit findet man auch bei DALLOZ (1963). Die Ergebnisse dieser Autoren, - bei HENDERSON habe ich in Prozentzahlen umgerechnet -, differieren mehr oder weniger stark mit meinen eigenen, liegen aber im großen und ganzen in gleichen Dimensionen. Ich möchte die Ergebnisse tabellarisch zusammenstellen und durch diese Tabelle einen Vergleich ermöglichen.

Häufigkeitsangaben in Prozent

Kriterien	HENDERSON (61 Fälle)	DANIS (86 Fälle)	DALLOZ	Eigene (206 Fälle)
Facialis	100 %			98,5 %
Augenmuskeln gesamt		76 %		81,0 %
Abducens	73,7 %		65 %	77,4 %
Klumpfuß	31,3 %			25,6 %
Hypoglossus	29,5 %	26 %	35 %	32,0 %
Arm und Hand	21,3 %			19,9 %
Pectoralis	13,1 %			6,3 %
Ptosis	9,8 %			10,2 %
Intelligenz- minderung	9,8 %		10 %	16,0 %
Trigeminus (motorisch)		5 %		10,2 %

Das weitaus umfangreichste kasuistische Material liegt mit 206 Fällen in dieser Arbeit vor. Größere Zahlendifferenzen ergeben sich zwischen HENDERSON und mir beim Pectoralisdefekt (13,1 % - 6,3 %) und bei der Intelligenzminderung (HENDERSON und DALLOZ fanden 9,8 % bzw. 10 % und ich 16,0 %). Abducenslähmung tritt bei HENDERSON in 73,7 % aller Fälle auf, bei DALLOZ in 65 % und bei mir in 77,4 %; dabei fällt der Wert von DALLOZ etwas heraus. Bei der motorischen Trigeminuslähmung kam DANIS auf 5 % und ich auf 10,2 %, hier liegt also doch eine beträchtliche Differenz vor. Teilweise mag das daraus resultieren, daß vor allem DANIS und BRIHAYE-VAN GEERTRUYDEN in der Wahl des kasuistischen Materials anders verfahren sind als ich. Den besten Vergleich ermöglicht die exakte Arbeit von HENDERSON, und hier stimmen die meisten Werte zumindest größenordnungsmäßig überein. Kleinere Unterschiede kann man vielleicht durch den stark voneinander abweichenden Umfang des jeweiligen Krankengutes (61 Fälle - 206 Fälle) erklären.

7. Beobachtungen mit Randsymptomatik des Möbius-Syndroms

Ich möchte die Beobachtungen mit Randsymptomatik, die jedoch die minimalen diagnostischen Kriterien für das Möbius-Syndrom nicht eindeutig erfüllen und die dennoch von manchen Autoren als Möbius-Syndrom eingestuft wurden, jetzt vorstellen, um zu begründen, warum ich sie nicht in die Tabelle eingeordnet habe. Zunächst müssen alle Fälle ausgesondert werden, die trotz Vorliegen isolierter Hirnnervenlähmungen von den Autoren als Möbius-Syndrom diagnostiziert wurden. ULRICH (1913) beschreibt in ihrer ausführlichen Arbeit zahlreiche Fälle mit isolierten Hirnnervenlähmungen, vor allem Augenmuskelparesen, und unterscheidet auch wie MÖBIUS selbst (1892), KUNN (1895) und andere Autoren um die Jahrhundertwende angeborene und erworbene Formen. Alle diese Fälle habe ich aus der Gesamtbeurteilung ausgeschlossen, indem ich die schon mehrmals genannte neuere

Definition des Krankheitsbildes als grundlegendes Kriterium betrachte. Daher kann ich VAN DER WEIL's (1957) Fälle von familiären angeborenen Facialislähmungen nicht wie der Autor selbst als "forme fruste" ansehen. Von HARRISON und PARKER's (1960) sieben Fällen habe ich zwei ausgesondert als doppel-seitige isolierte VII-Lähmung. Auch MÜLLER (1927) und ZIMMERMANN (1966) beschreiben isolierte doppelseitige Facialislähmung als Möbius-Syndrom. SUMITSUJI et al. (1970) demonstrieren drei Fälle, von denen zwei mit isolierter Gesichtslähmung ausgenommen werden mußten; und von den vier Beobachtungen von RONTAL et al. (1972) ist bei kritischer Prüfung nur eine sicher als Möbius-Syndrom zu bezeichnen.

Andere Autoren publizieren Fälle mit Gesichtslähmung und Extremitätenmißbildungen, Ohrmuscheldysplasie und anderen Anomalien: SOUQUES, HELLER (1903), RICHTER (1960), WALLIS (1960), TRIDON et al. (1971) und PIERSON et al. (1974).

HANSON und ROWLAND (1971) haben bei drei Patienten mit facioscapulohumeraler Muskeldystrophie die Diagnose Möbius-Syndrom gestellt.

GRAHAM (1964) berichtet über 10 Patienten mit vorwiegend bulbärer Symptomatik, d.h. Schluck- und Artikulationsstörungen stehen im Vordergrund. Drei davon bieten keine kombinierten Hirnnervenlähmungen und sind daher auch vom Autor selbst als nicht zum Möbius-Syndrom gehörig eingestuft worden. Ich habe einen weiteren Fall ausgeklammert, bei dem mir die Kombination von Gaumensegellähmung und "ziemlich ausdruckslosem Gesicht" nicht zur Diagnosestellung ausreicht. Ähnlich schwer fällt die Abgrenzung bei einem Fall von ZARDINI (1966), der eine komplette bilaterale Facialislähmung und eine leichte Ptosis beiderseits zeigt. Auch hier habe ich mich nicht dazu entschließen können, eine Oculomotoriusparese zweifelsfrei anzunehmen, und habe diese Beobachtung in meiner Statistik nicht berücksichtigt. Wesentlich leichter fiel mir die Entscheidung bei einem Patienten von TRIDON et al. (1971), der die Kombina-

tion von Facialisdiplegie, deutlicher Lähmung und Atrophie beider Sternocleidomastoidei (N. XI) und Pes cavus beiderseits bietet. Hier liegt ein Möbius-Syndrom vor, ebenso bei je einem Fall von LIVINGSTONE et al. (1968) und BALDUS (1964).

LIVINGSTONE und Mitarbeiter haben bei ihrem Patienten Facialisparese und Abducenslähmung gefunden und ihn als "congenital bilateral abducens nerve palsy" veröffentlicht; BALDUS publizierte seinen Fall mit kompletter Facialisdiplegie, Abducenslähmung und Symbrachydaktylie fälschlicherweise als Bonnevie-Ullrich-Syndrom. Diese drei letztgenannten Beobachtungen sind in der Statistik berücksichtigt.

8. Wichtige Untersuchungsmethoden für die Diagnostik

8.1. EMG; Einzelbefunde

Eine der wichtigsten Untersuchungs- und Nachweismethoden in der Diagnostik von Muskel- und Nervenkrankheiten ist die Elektromyographie (EMG). Sie ergänzt nicht nur die klinischen Eindrücke, sondern bietet darüber hinaus die Möglichkeit, diese klinischen Befunde zu objektivieren und zu dokumentieren. Man ist in der Lage, die Muskel- und Nervenfunktion anhand der erarbeiteten meßbaren Kriterien klar zu bestimmen, indem man die Aktivitätsmuster am Monitor oder auf mitlaufenden Papierstreifen aufzeichnet und ausmißt bzw. auswertet.

Das EMG ermöglicht Rückschlüsse auf den Ort einer eventuellen Läsion durch Unterscheidung verschiedener EMG-Typen, die auch besonders beim Möbius-Syndrom erlauben, eine primäre Muskelerkrankung von einer Nervenstammläsion und einer nukleären bzw. supranukleären Schädigung abzugrenzen. Auf die Charakteristika dieser verschiedenen Lähmungstypen gehe ich nicht weiter ein.

Mein Anliegen ist es, hier auf die Bedeutung der Elektromyographie beim Möbius-Syndrom hinzuweisen. Zur Sicherung der Diagnose, besonders bei unklaren Fällen, sollte ein EMG angefertigt werden, sofern es möglich und dem Patienten eben zumutbar ist.

Ich werde im folgenden die Ergebnisse aus der Literatur schildern und Hinweise auf den vermeintlichen Ort der Läsion geben.

VAN ALLEN und BLODI (1960) beschreiben detailliert die EMG-Befunde von den Augenmuskeln und der mimischen Muskulatur bei ihrem Patienten: Das permanente Feuern der motorischen Einheiten bei Reizung und die spontane Zu- und Abnahme der Aktivität nach verschiedenen Manipulationen mit der Elektrode deuten auf eine supranukleäre Läsion hin. Diese Annahme wird unterstützt dadurch, daß bei dem Versuch einer aktiven Bewegung keine Aktivitätsänderungen des Muskels im EMG nachweisbar sind. Die normale reziproke Innervation bei der konjugierten Seitwärtsbewegung der Augen ist deutlich gestört.

Im Facialisgebiet sieht man spontane Entladungen von motorischen Einheiten, dagegen bei dem Versuch, eine aktive Bewegung durchzuführen, keine entsprechende Korrelation der Muskelaktivität, also der Aktionspotentiale im EMG. Daher ist eine supranukleäre Schädigung anzunehmen. Die geringe Zahl von Potentialen deutet auf unvollkommene Entwicklung des VII-Kernes hin.

SUMITSUJI und Mitarbeiter (1970) fassen die Ergebnisse vom EMG der Gesichtsmuskulatur in fünf Punkten zusammen:

- 1) Die oberen Gesichtspartien sind stärker betroffen als die unteren.
- 2) Das EMG zeigt betreffs der Koordination von Muskelaktivitäten paradoxe Innervationsmuster.
- 3) Die EMG-Aktivitäten einiger Muskeln sind sehr schwach bei willkürlicher Maximalanspannung, obwohl fast normale Muster bei unwillkürlichen Bewegungen wie beim Lachen vorliegen.

- 4) Die Maximalausschläge und EMG-Muster verändern sich nicht im Sinne von Interferenzspannungen bei maximaler willkürlicher Bewegung.
- 5) Der EMG-Typ spricht für eine Läsion im Facialiskerngebiet.

Völlige oder fast komplette Unerregbarkeit der Gesichtsmuskulatur wird angegeben von HELLSTRÖM (1949), BREININ (1957), DALLOZ und NOCTON (1964), CHAPTAL et al. (1966), MERZ et al. (1967), CASTROVIEJO et al. (1968; zwei Fälle), KALVERBOER et al. (1970), PLEWINSKA et al. (1971), TRIDON et al. (1971), BATTIN (1974) und PIERSON et al. (1974).

TRIDON et al. (1969) fanden Unerregbarkeit im ganzen Facialisgebiet bis auf den Orbicularis oris; DANIS et al. (sine anno) Unerregbarkeit der Mn. faciales und aller Gesichtsmuskeln bis auf Mm. orbicularis oculi et oris.

Bei ZIMMERMANN (1966) sind nur die Muskeln von Stirn- und Augenregion erregbar; und ein Fall von TRIDON et al. (1971) zeigt fehlende Aktivität im Orbicularis oris und normale im Orbicularis oculi.

CASTROVIEJO et al. (1968) beobachteten neurogene Veränderungen im Gesicht und CHAPTAL et al. (1966) eine hohe Impulsfrequenz, jedoch mit niedriger Amplitude.

ZURRO et al. (1973) beschreiben bei ihrem Patienten eine deutlich schwächere Aktivität der linken Gesichtshälfte im Vergleich zur rechten. Die oberen Anteile der mimischen Muskulatur sind stärker betroffen als die unteren.

Auf eine Läsion des peripheren motorischen Nervenstammes deuten bei OLSON et al. (1970) und TRIDON et al. (1969) die stark verlängerten distalen Latenzzeiten im Gesicht hin; TRIDON gibt eine Latenz von 4 - 8 Millisekunden bei Reizung des Nervus facialis an.

Auch bei MERZ et al. (1967) spricht der EMG-Typ für periphere neurogene Schädigung.

SUMITSUJI et al. (1970) und ZURRO et al. (1973) weisen auf nukleären EMG-Typ hin und BREININ (1957) auf nukleären und supranukleären Typ zugleich.

VAN ALLEN und BLODI (1960) geben supranukleäre Lähmungen des Gesichts und der Augenmuskeln an und MERZ et al. (1967) supranukleäre Augenmuskellähmung und gleichzeitige periphere Facialisläsion.

Bei dem eigenen Fall, einem kleinen Mädchen, wurde eine nadelelektromyographische Untersuchung des Orbicularis oculi links durchgeführt. In Ruhe fehlt jede Spontanaktivität, bei leichter Innervation sieht man vermehrt polyphasische Potentiale bei erkennbarem Ausfall motorischer Einheiten. Bei Maximalinnervation liegt nur ein gemischtes Muster mit Amplituden zwischen 1 und 2 mV vor. Dieser Befund schließt eine Myopathie sicher aus und spricht für eine neurogene Ursache.

Ein Elektromyogramm der äußeren Augenmuskeln findet man bei BREININ (1957), PAPST, ESSLEN (1960), KRÜGER, FRIEDRICH (1963), ANDREANI et al. (1968), HURWITZ et al. (1968) und ZURRO et al. (1973). Bei allen genannten Autoren finden sich deutlich pathologische EMG-Befunde, die zumeist auf neurogene Läsion hinweisen. Reduzierung motorischer Einheiten und fehlende reziproke Hemmung der Antagonisten (KRÜGER und FRIEDRICH, 1963) deuten auf supranukleäre Störungen hin.

HURWITZ et al. (1968) beschreiben normale reziproke Innervation der horizontalen Augenmuskeln und denken daher an einen primären Muskelschaden.

TRIDON et al. (1971) diagnostizierten in einem Fall nach dem EMG-Befund einen myogenen Prozeß, konnten ihn jedoch in der Muskelbiopsie nicht bestätigen.

8.2. Muskelbiopsie; Einzelbefunde

Einige wenige Autoren haben in der Diagnostik des Möbius-Syndroms, - wohl mehr aus wissenschaftlichem Interesse -, eine Probebiopsie, also eine Probeentnahme von Muskelgewebe aus verschiedenen gelähmten Partien durchgeführt. Natürlich sind diese Ergebnisse sehr interessant, besonders um vielleicht Hinweise auf den Ort der Läsion zu bekommen; dennoch gehört die Muskelbiopsie keineswegs zu den Routinemethoden in der Diagnostik.

Der größte Teil der Autoren hat histologische Untersuchungen der Augenmuskeln durchgeführt und durchaus verschiedene Ergebnisse erhalten: Bei VAN ALLEN und BLODI (1960) findet sich im Rectus lateralis normales Muskelgewebe. MERZ et al. (1967) entdeckten im Rectus medialis eine bindegewebige Homogenisierung und Verlust der Querstreifung in vorhandenen Muskelfasern. Auch KRÜGER und FRIEDRICH (1963) sahen bei einer Biopsie des Rectus inferior nur wenige Muskelbündel innerhalb eines breiten fibrotischen Stranges.

REED und GRANT (1957) fanden bei einer Schieloperation verdickte, unelastische Recti mediales in Dauerkontraktion; die Recti laterales glichen einem fibrösen Band. Bei einer histologischen Untersuchung des linken Rectus lateralis waren keine Muskelfasern zu erkennen, sondern nur dichte, sehnenähnliche Bindegewebsstränge.

HURWITZ et al. (1968) konnten die Richtigkeit des EMG-Befundes durch die Probebiopsie des Rectus medialis und lateralis bestätigen, indem sie eine primäre Myopathie nachwiesen. Histologisch sieht man Unterschiede des Faserdurchmessers und granuläre Degeneration im Sarkoplasma. Die atrophischen Fasern sind nicht wie bei neurogener Atrophie in Gruppen angeordnet. Im Elektronenmikroskop sind fokale Fibrillendegeneration,

Fehlen von Myofilamenten, Veränderungen der Mitochondrienmorphologie und Zeichen für subsarkolemmale Schädigung erkennbar.

Bei einer Muskelbiopsie im Gesicht fand RICHARDS (1953) bei drei Patienten kein Muskelgewebe im Frontalis und TRIDON et al. (1971) keine Muskelfasern in Wangen- und Stirnregion.

PIERSON und Mitarbeiter (1974) schließen bei demselben Biopsieergebnis auf komplette Muskelaplasie; GRAHAM (1964) nimmt aufgrund seines histologischen Befundes angeborene Muskelhypoplasie an.

In zwei weiteren Fällen von TRIDON et al. (1971) finden sich bei einigen Patienten intakte Muskelfasern des Orbicularis oculi und bei dem anderen fast keine Muskelfasern des Orbicularis oris und des Sternocleidomastoideus; hier handelt es sich um Veränderungen neurogener Art.

GUTMAN und Mitarbeiter (1973) entnahmen eine Biopsie aus dem Masseter und fanden leichte Atrophie der teilweise bindegewebig ummauerten Muskelfasern (neurogene Schädigung). Die Zunge zeigte histologisch keine Veränderungen, obwohl klinisch eine Hypoglossuslähmung nachgewiesen war.

8.3. Pneumenzephalogramm; Einzelbefunde

Unter einem Pneumenzephalogramm (PEG) versteht man die röntgenologische Darstellung der Hirnliquorräume. Den nötigen Kontrast erzielt man durch Luftfüllung der Ventrikel.

Die Pneumenzephalographie bleibt als aufwendige diagnostische Methode größeren Zentren vorbehalten. Im Zusammenhang mit dem Möbius-Syndrom wurde sie in sechs Fällen beschrieben: MURPHY, GERMAN (1947), HELLSTRÖM (1949), CASTROVIEJO et al. (1968; drei Fälle) und BATTIN (1974). Sie bedarf einer strengen

Indikation und wurde vor allem eingesetzt, um Anomalien des Hirnstammes nachzuweisen. Tatsächlich fanden MURPHY und GERMAN (1974) im PEG eine Erweiterung der basalen Cisternen, besonders der Cisterna pontis, interpeduncularis und chiasmatis. Ursache scheint eine Hypoplasie der Pons zu sein. HELLSTRÖM (1949) bestätigt diesen Befund und nimmt ebenfalls eine Hirnstammhypoplasie an.

Ebenso wie BATTIN (1974) beschreiben CASTROVIEJO und Mitarbeiter (1968) in einem Fall ein normales PEG und in einem zweiten eine deutliche Erweiterung des linken Seitenventrikels. Hier vermuten sie Atrophie der linken Hirnhälfte, die ihrer Meinung nach auf eine Anoxie des Gehirns und dadurch bedingte supranukleäre Schädigung zurückzuführen ist. Im dritten Fall liegt eine Vergrößerung der Ventrikel und der Basalcisterne vor. Die stark ausgeprägte Hirnfurchung deutet nach Meinung der Autoren auf eine Hirnatrophie oder -hypoplasie hin, besonders des Hirnstammes.

	Autor	3. Alter Jahre	III IV	V not.	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Hand- arm	Intelli- Genzweid.	Hämo- Gnathie	Epikontion	Kikrotie	allgeme. Symptome
			R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	
1	Gräfe	3 20		++	••	••													Geruchs- und Geschmacks- empfindungslosigkeit; Parosmia od. Dysgeusia.
2	W. H. H.	3 12		++	••	••						+							Leber- und Nieren- erkrankung.
3	W. H. H.	3 2		+		••	••												Leber- und Nieren- erkrankung.
4	W. H. H.	3 35			++	••	••					+							Leber- und Nieren- erkrankung.
5	W. H. H.	3 50			++	••	••							+					Leber- und Nieren- erkrankung.
6	W. H. H.	3 52				••	••		++										Leber- und Nieren- erkrankung.
7	W. H. H.	3 8		++	••	••					++			+					Leber- und Nieren- erkrankung.
8	W. H. H.	3 5/12		+	••	••						+							Leber- und Nieren- erkrankung.
9	W. H. H.	3 3/12		++	••	••							++						Leber- und Nieren- erkrankung.
10	W. H. H.	3 14	+	++	++	••	••					+							Leber- und Nieren- erkrankung.
11	W. H. H.	3 7	+	++	++	••	••												Leber- und Nieren- erkrankung.

Nr.	Jahr	Autor	G	Alter	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klini-	Hand,	Intelli-	Mikro-	Epi- Keratitis	Mikrotia	weitere Miliärlähmen und Symptome
				Jahre	R L	R L	R L	mot R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L		R L	Arm R L	Gemüthl. R L	Guthrie		R L	
12	1892	Pryer	♂	16	+			++	•• ••													Lähmung der konjugierten Lateral- bewegung der Bulbi
13	1894	Gazep	♂	25	+			+	•• ••	+					+		++	+				Ptosis bds., Lähmung des Rectus sup. bds., sensible V.-Lähmung re., Brachydaktylie (Finger und Zehen), Porose des Schincter vesicae
14			♀	18	+			+							+		++	+				Ptosis bds., Lähmung des Rectus sup. li. und des Rectus inf. re. Brachydaktylie (Finger und Zehen), Hyporlasie des Unterlids li.
15	1896	Krieg	♀	12	+	++		++	•• ••							+	++			+		Paresen aller Augenmuskeln; Akkommodationslähmung li. Caruncula lacrimalis ♂ bds. Syndaktylie bds., Mikrodaktylie re. Muskelhypoplasie des Unter- schenkels re.
16	1897	Froger	♂	♂	+	++		++	•• ••													Komplette Ophthalmoplegia ext. tot.
17	1897	Procopovici	♀	7				++	•• ••					+						+		Epiphora
18	1897	Schmidt	♂	6				++	•• ••					+	+							Pectoraldefekt li. Schwimmhaut zwischen Thorax und Oberarm. Lacophthalmus. Sprachstörungen. Späte motorische Entwicklung
19	1897	Warrington	♀	16	+			++	•• ••					+	+		++	+				Polydaktylie bds., Lähmung der kon- jugierten Lateralbewegung d. Bulbi

Nr.	Jahr	Autor	G.Altar Jahre	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Arm	Hand,	Intelli- genzmind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	weitere Mitbildungen und Symptome
				R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L			
20	1898	Thomas	♂ 21					●● ●●	+												+	Levator palpebrae bds. gelähmt. Lagophthalmus, Bell-phänomen.
21			♂ 19					●● ●●	+												+	
22	1899	Beckhardt	♂ 10/12				+	●● ●●														Transsekretion ♂ rechts.
23	1899	Langdon	♂ 33			++		●● ●●	+					+								Lagophthalmus links. Zungenfibrillationen.
24	1900	Lagrange	♀ 3			++		●● 10						+								Lagophthalmus bds.
25	1900	Heubner	♂ 19/12			++		●● ●●						+								Lagophthalmus bds., Tränennekre- tion ♂ bds., Späte kataraktische Entwicklung.
26	1902	Decroly	♂ 7/52	+	++			●● ●●														Lagophthalmus bds. Cornealreflex ♂ bds., Leichte Adduktion der Bulbi beid.
27	1902	Giltnermann	♂ 1/52			++		●● ●●						+						+		Lagophthalmus bds., Corneal- lucidalis li., ♂, re. hypoplast. Syndaktylie re., Narbe, Manille, Pectoralis maj. et min. ♂ rechts.
28	1902	Variot	♀ 9					●● ●●		++	++	+	+	+								Hyponäsie re. Hand, Starke Bewegungsstörungen o. Extremitäten. Späte motor. Entwicklung. Gaumensegellähmung, Karynxparese; Schlundreflex ♂, Schluckakt gestört Mikrocephalie; Epilepsie.

Nr.	Jahr	Autor	J. Alter Jahre	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Hand- Arm	Intelli- genzmind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	Weitere Bildungs- gen und Symptome
29	1903	Sugar	♂ 43					⊕		+										R L	
30	1903	Wienborn	♂ 28					⊕		+										+	Gehörgangstreste rechts. Aurikularfisteln.
31	1905	Batten	♂ 9			++	⊕	⊕				++								+	Lagophthalmus u. Bell-Phono- men re. Geschmack in den vorderen Zungenhäuten re. ♂ (Chorda tympani). Gehörangs- verengerung re.
32	1905	Gierlich	♀ 14			++	⊕	⊕				+									Lagophthalmus bde. Lues connata vermutet.
33	1905	Gutzmann	♂ 12			++	⊕	⊕							+	+				•	Pectoraldefekt li. Linke Hand hypoplastisch.
34	1907	Kretsch- mann	♀ 33				⊕	⊕	+	+										+	Komplette Ophrasie rechts.
35	1907	Neurath	♂ 6/52				⊕	⊕		+										+	Lagophthalmus re. Atresia ducti nasolacrimalis. Grober Nystagmus horizontalis.
36	1908	Babonneix	♀ 1		++	++	⊕	⊕					+								Nystagmus horizontalis et rotans. Augenhintergrund: Papille prominent; Augelor. Choreoidenstrophie, Actina- pigment ♂.

Nr.	Jahr	Autor	G	Alter Jahre	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Hand, Arm	Intelli- genz mind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	Weitere Missbildungen und Symptome
					R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L		
37	1909	Ziehen	3	18	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++						Fast komplette Ophthalmoplegia externa. Pectoralisdefekt li. u. Mamillenhypoplasie li. Späte motorische Entwicklung.
38	1909	Collins	6	6	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++						Pectoralisdefekt linke.
39	1910	Lennon	6	2	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++						
40			6	14	+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++						
41	1912	Ivata	6	34																	+	Lagophthalmus u. Bindehäuten re. Ohrmuschel re. N. trigeminus; Gangliose; Warzenfortsatz u. Tubenöffnung re. hyperplastisch.
42	1912	Welde	9	2			++	++	++	++	++	++	++	++	++	++		+				Motor. Spärentwicklung. Saugstörungen postnatal.
43	1913	Castro	6	44							+										+	Gehörorgan, atresie, Ohrmuschel ø links.
44	1913	Beetz	9	22							++							+			+	Lagophthalmus bds., Pectoralisdefekt re., Mamillenhypoplasie re., Angeb. Haftluxation. Mitralstenose.
45			9	7	+		+	++	++	++	++	++	++	++	++	++		+			+	Rectus int. bulbi li. gelähmt. Lagophthalmus u. Epithora bds. Angeb. Muskelhypertrophie.

Nr.	Jahr	Autor	G Alter Jahre	III R L R L R L	IV mot R L R L R L	V ++	VI R L R L R L	VII R L R L R L	VIII L R L R L R L	IX L R L R L R L	X L R L R L R L	XI L R L R L R L	XII L R L R L R L	Strab. R L	Klump- fuß R L	Hand, Arm R L	Intelli- genzmind. gnathie	Mikro- Epikanthus	Mikrotie	Weitere Missbildungen und Symptome
46	1913	Beetz	3 20		++			++												Lagophthalmus bds., hoher Gaumen. Angebor. Muskelhypotonie. Serratus ant. re., Sc. ruscipinus re. β . Serratus ant. li., Latissimus dorsi re., Infr. latius bds., Levator scapulae li. u. Trapezius li. Myoplastisch.
47	1913	Pfaundler	β 1/12		++								+		+					
48	1913	Ulrich	9 16	++	++			+												Nystagmus rotatorius bds., konjugierte Lateralebewegung d. Bulbi β , Konvergenz intakt.
49			9 14		+			+				+								Schluckstörungen. Hoher Gaumen.
50			9 2		+			+												Babinski; bd.
51	1915	Snowball	9 11	++	++			+					+							Gangstörungen post. t. l. Motorische Späten. Störung.
52	1916	Willreter	38	++	++			+												Blick nach oben, bei Kopfneigung nach rechts u. li. po- st. d. Störung.
53	1918	Fry	9 11	++	++			+		++		++				+				Lagophthalmus bds., Blick nach oben eingeschränkt. Kamma β li. Arm u. Hand li. hypoplastisch; Brachydaktylie 2. u. 3. Finger li.
54	1918	Haren	9 12					+											+	Gehörgangszuenglung links.

Mr. Nr.	Auton	U. Alter Jahre	III IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fus	Hand, Arm	Intelli- genz mind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	Weitere Missbildungen und Symptome
			R L R L R L R L	mot	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	
55	1820 Fry	?		+	+	+	+												Platygnathismus bds.
56	1921 Abrahamson	9			++	++	++				+								Saugstörungen postnatal. Epileptie.
57	1921 Cadwalader	9			++	++	++					+							Schwache der Recta int. bds. Lagophthalmus bds. Saurströmmer, postnatal.
58		Ø			++	++	++												Saugstörungen postnatal. Itosis bds.
59	1922 Cadwalader	9					++	+											Saugstörungen postnatal. Hör- veränderung bds. hochgradig.
60	1923 Kirby	8			++	++	++				++	+	+						Konvergenz eingeschränkt bds. Lagophthalmus bds. Lues IV.
61	1924 Cameron	3			++	++	++						++	+					Saugstörungen postnatal. bds. Epileptie. Lues IV. Zahnfehler ca. 17.
62	1927 Gelder	8			++	++	++				+			++					Symbrachydactylie lds., Sprach-, Kau- u. Schluckbeschwerden. Komplette Ophthalmocephalie exst.
63	1929 Bonar	8					++						+	++			+		Lagophthalmus lds. Teil-Phänomen bds. Epithorax-kinodactylie bds. Hande.
64	1930 Alajouanine	9			++	++	++					+	++	+					Verkrüppelte re. Hand. Saugstörungen postnatal.

Mr. Jahr	Autor	G. Alter Jahre	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Clump- fuß	Hand, Arm	Intelli- genzmind.	Mikro- gnathie	Epikantus	Mikrotie	Weitere Missbildungen und Symptome
			R L RL R L RL	mot	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL	R L RL R L RL
65	1930 Alejounine	9	5			++	●● ●●						+	+						Saugstörungen postnatal.
66		3	21/12			++	●● ●●						+	+						Schleimhaut, etc. L. Ca. 6. Kopfl. ten schlecht.
67		9	4/12			++	●● ●●						+	+						
68	1931 Allen	3	10	++	++	++	●● ●●							+	++					Adduktion u. Blick nach oben gering möglich. Lagophthalmus bds. Hydrocephalus; Epilepsie; Alexie. Syndaktylie.
69	1931 Spatz	3	6/52	++	++	++	●● ●●								++					Komplette Ophthalmoplegie ext. Lagophthalmus bds. Nyctagmus rotatorius. Syndaktylie.
70	1931 Yealland	9	16	+	+	++	●● ●●					++								Lagophthalmus bds. Konvergenz d. Bulbi 6. Hochbogiger Gaumen. Saugstörungen postnatal.
71	1932 Biel- schowsky	?	9			++	●● ●●													
72	1932 Garrahan	3	2			++	●● ●●						+	+						
73	1932 Garrahan	9	2/52			++	●● ●●					++	+	+	+			+		Uvula bifida.
74	1933 Gareiso	9	5			++	●● ●●						+	+		+				
75	1935 Babonneix	9	5			++	●● ●●						+							Lagophthalmus links. Saug- u. Schluckstörungen.

Nr. Jahr	Aut.	Alter Jahre	III IV	V	VI	VII VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Hand, Arm	Intelli- genz mind.	Mikro- gnathie	Epithelium	Choroid	Netzh.
			R L R L R L	mot	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L	R L R L R L
76	1935 Bonnaix	9	1	+	++	0/0 0/0												III-Lähmung: betrifft nur M. obliquus inf.
77	1935 Decourt	9			++	0/0 0/0					+							Lagophthalmus bds.
78	1935 Portanier	9	3			0/0 0/0	+										+	Präensekretion bds. vermindert.
79		9	40			0/1 0/1	+											
80		9	39			0/0 0/0	+											
81		9	6			0/0 0/0	+											
82	1936 Balint	3	5/52		+	0/1 0/1					+							Lagophthalmus li.
83	1936 Mounier-Kuhn	10			+	0/1 0/1	+											Mittelohr re. hypoplastisch; Gehörnervenverenger re.
84	1939 Henderson	9	22/12	+	++	0/0 0/0					+	++				+		Lagophthalmus u. Bell-Phänomen, Conjunctivitis, Ophthalmia ext.
85	1943 Hicks	3	12	+	++	0/0 0/0												Lagophthalmus u. Bell-Phänomen bds. Vertikal- u. konjugierte Lateralsbewegungen der Bulbi eingeschränkt; Nystagmus nicht nachweisbar.
86		9	9	+	+	0/0 0/0	+				+		++	+				Lagophthalmus u. Bell-Phänomen bds. pol.-syndaktylie li.
87		9	27	+	++	0/0 0/0												Lagophthalmus u. Bell-Phänomen bds. konjugierte Lateralsbewegungen g.

Fr. Jahr	Autor	G. Alter Jahre	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Arm	Hand,	Intelli- genz mind.	Mikro- gnathie	Epi- kanthus	Mikrotie	weitere Merkmal- e und Sympt.
			R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	R	L	R	L				
8. 1943	Hicks	3	9	+	+	++	●● ●●						+								Horizontal- und Vertikalbewur- gen der Bulbi bds. in der Regel. Dermoidzysten an beiden Augen. Kornealreflex g. bds. Prognathie. Kontinuation Intraokularil.
8. 1944	Rejlander	9	16			●● ●●	●● ●●	+													
9. 1947	Murphy	3	8		++	●● ●●	●● ●●								+						Knochendysplasie: 1. t. ralis re- et minor, Peres major et minor, Serratius ant., Latissimus dorsi li. Hypoplasie von Scapula und Femur Hand und Index linke. Nagel- und Schluckstörungen, post- natal. Lagophthalmus bds.
9. 1947	Walsh	7	+	+	++	●● ●●	●● ●●					++									Saugstörungen neonatal. Lag- ophthalmus bds. Em. vergrößert bei geleitet. Konj. Later. vergr. bul. x
9. 1949	Helleström	3	1		++	●● ●●	●● ●●					++	+					+			Saugstörungen postnatal. Lagophthalmus bds.
9. 1949	Helleström	4	+	+	++	●● ●●	●● ●●					++									Saugstörungen postnatal. Ankylo- plaxen. Adhärenz Bulbi bds. Bulbi.
9. 1951	Kärner	3	10	+	++	●● ●●	●● ●●					++	+		+						Lagophthalmus u. Einhor. bds. Exotropia. Amblyopia li. Blick nach oben eingeschränkt. Aug. Later. beweg. bulb. g. Hypoplasie von Mamma u. Femalle, Arm, Hand, Mittel- u. Endphalangen rechts. Symbrachy- dactylie 2.-5. Finger rechts.

[illegible]

Nr.	Jahr	Autor	J.	Alter	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump-	Fuß	R L	Arm	Hand,	Intelli-	Nikro-	Epikranth.	Elektro-	weitere Mittheilungen
				q-hre	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L	R L											
101	1903	Robertson	9	4			++	0	0					+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
102	1903	Robertson	3	6			+	0	0					+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
103		Robertson	2	2			++	0	0					+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
104		Robertson	2	10				0	0		++														Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
105		Robertson	2	4				0	0		++			+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
106		Robertson	2	12			++	0	0		+			+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
107		Robertson	2	6				0	0		++			+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
108		Robertson	2	7			++	0	0		++			+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
109		Robertson	2	7	+			0	0		++			+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
110		Robertson	2	13	+			0	0					+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.
111	1905	Nissen et al.	2	13/12	+	+		0	0					+											Leugnerungen post. lateral. Leugnerungen li. β. Nystagmus bei VII-Exzitation.

[illegible]

Nr.	Jahr	Autor	Alter Jahre	III		V	VI		VII		VIII		IX		X		XI		XII		Strab.		Fluor.		Hand, Intelli- genz mind.		Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotis	Leiters in t. d. v. u. und Symptome			
				R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R					L		
12	1857	Upjohn	♂ 15/12																												Saug- u. Schluckstörungen totst. Gaugesesselspherie, in t. d. v. u. linke Pupille.		
12	1858	Rigg	♂ 2/12					++																									
13	1859	Manara	♂ 8					++																									
13	1859	Debi	♂ 6					++																									
13	1860	Karan	♀ 3					++																								Tränensekretion ♂ 13.	
13	1860	v. Allen	♂ 26					++																								Komplette Ophthalmie, in ext. der Pupille, in t. d. v. u. linke Pupille, in t. d. v. u. 2.-4. Finger r. H. u.	
13	1860	Harrison	♂ 12					++																									
13			♂ 11																														
13			♂ 6					++																									
13			♀ 13					++																								Konjug. Lateralbew. d. Bulbi ♂. Wassergang ♂ u. ♂. Epikanthus ♂ bei VIII-8.	
13			♂ 20					++																								Konjug. Lateralbew. d. Bulbi ♂. Syndactylie t. d. H. u.	

Jahr	Autor	Sammlung	Bestand	Zahl	Art	Ort	Land	Intelli-Genus	Mikro-Genus	Epithelium	Micro-
13	1960 Papst	♀ 22	++	++	P 14	L 14	R 14	B I	+		
14		♀ 25	+	+					+		
14	1960 Regazzini	♀ 4	++	++					+	+	
14	1960 Wallis	♂ 1/52	++	++		++			+	+	
14	1961 Sogg	♀ ∅	++	++					+		
14	1961 Zampert-Völ	♀ 3	++	++							
14	1962 Hollensack	♀ 24	++	++					+	+	

Nr.	Alter	Sex	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Urb.	Clus.	Hand, Arm	Intelli- genzmind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Microtia	Weitere H. bildungs- und Symptome
146	1902	Wollensak	♀	1		++	0/1 0/1						+						+	Starke Gelenkverengungen etc. Vertikaler Kieferstand. Vestibulärer Nystagmus β. N.
147	1902	Krauer	♀	42	++	+	0/0 0/0						+							Stos auf. Horner'sche Verlängerung des 1. Fingers.
148			♀	15	++	+	0/0 0/0	+								+				Stos re. Höher Gelenk. Lenti- forme Atrophie. 1. Finger.
149			♀	12	++	+	0/0 0/0					+								Stos auf. Gelenkverengungen etc.
150			♀	9	++	+	0/0 1/0					+								Stos auf. Gelenkverengungen etc.
151			♀	4	++	+	0/0 1/0					+				+				Stos auf. Gelenkverengungen etc.
152	1904	Baldus	♀	24		++	0/0 0/0								+					Stos auf. Gelenkverengungen etc.
153	1904	Dalloz, Boy	♀	2	++	++	0/0 0/0													Schwacher Stos auf. Gelenkverengungen etc. Schluckstörungen (stomat. Kontraktur) Ophthalmoplegie ext. Musculi keine Muskelhypotonie; motorische Entwicklungs.
154	1904	Dalloz, Mädchen	♀	2		++	0/0 0/0			++	++	++	+	+	++		+			Epitheloid Stridor. Stomatocor- porese. "Verwachsung" Rinde in Flexion; Deformation-Kontraktur.
155	1904	Graham	♀	4			0/0 0/0		++				+							Stos auf. Gelenkverengungen etc. Generali- sierte Muskelhypotonie.
156			♀	5			0/0 0/0		++											Regurgitation durch die Nase. Muskelhypotonie.

Nr.	Jahr	Autor	Alter Jahre	III R L	IV R L	V mot R L	VI R L	VII R L	VIII R L	IX L R L	X L R L	XI L R L	XII L R L	Strab.	Strab. R L	Hand, Arm R L	Intelli- genzind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	Weitere Bildung, und Symptome
157	1964	Gr-ham	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				R L	Saugtrinken posth. t.l. Kein normales Kaen. Ophthalmo- ptosis v.l. Betn. ext. l.l. Hypoplasie v.l. Betn.
158			7																		Gesamtschlag- tion d. v.l. v.l. v.l.
159			6																		Saugtrinken posth. t.l. Keine motorische Entwicklung.
160			14																		Saugtrinken posth. t.l.
161	1954	Flott	4																		Postnatal Bildung id. v.l. Späte motorische Entwicklung.
162	1955	Meimann	9	+	+																Saugtrinken posth. t.l. Recti mus. bds. schließt. P. bds. retrogradierte. H. v. l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l. v.l.
163	1955	Pitner	1/52																		Cornealreflex p. v.l. v.l. v.l. Muskelreflex. v.l. v.l. v.l.
164	1956	Chaptal	0																		Muskelreflex. v.l. v.l. v.l.
165			0																		Ophthalmoplegia ext.
166			0																		Ophthalmoplegia ext. Mesenterium commune.

Nr.	Jahr	Autor	Alter Jahre	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Hand, Arm	Intelli- genzmind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	weitere Auffindungen und Symptome
				R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L		
167	1856	Chaptal	♂				++	⊕ ⊕													Oesophaguscheilf. teil. Hufseker- niere. Canalis atrioventricularis communis.
168	1905	Zardini	♀ 1/12	+	++	++	++	⊕ ⊕ ⊕								++		+			Niederer Oesophagus. Epigastri- cische. Fibrillen. bds. c. bds. c. bds. Allergine im Kalypotonie.
169	1907	Herz	♀ 14	+		++	++	⊕ ⊕ ⊕						+							Vorstellung Palte. bds. d. Vestibulärer Kiefer. bds.
170			♂ 7	+		++	++	⊕ ⊕ ⊕			++										Konjug. Lateraleweg. bulb. ♂. Lagophthalmus bds.
171	1903	Andreani	♀ 19	+		++	++	⊕ ⊕ ⊕						+	+						Rectus med. rds. c. bds. c. bds. c. bds. c. keine Muskelhypotonie u. -b. po- stische. bds. c. bds. c.
172	1908	G. stro- viejo	♀ 1	+		++	++	⊕ ⊕ ⊕			++	++	++	+				+			Saugstörungen post. Teil. Kiefer med. bulb. bds. c. bds. c. Syndak- tylie Zehen li. Fu. Späte motor. Entwicklung.
173			♀ 16/12			++	++	⊕ ⊕ ⊕				+	+	+	+	+		+			Lagophth. bds. bds. c. bds. c. bds. c. anstr. c. bds. c. bds. c. bds. c. Unterarm- u. Hand. c. bds. c. bds. c. Syndaktylie re. y. c. bds. c. bds. c. Späte motor. Entwicklung.
174			♂ 10/12	+				⊕ ⊕ ⊕						+							Saugstörungen post. Teil. Lagoph- thalmus bds. c. bds. c. bds. c. bds. c. plegia ext. bds. c. bds. c. bds. c. Gaumen. Breite Nasenwurzel. Anti- mongoloide Lidscalt-n. Kamotodak- tylie der Zehen. Mikropenis.

Nr.	Jahr	Autor	G. Alter Jahre	III R L	IV R L	V mot R L	VI R L	VII R L	VIII L R L R L	IX L R L R L	X L R L R L	XI L R L R L	XII Strab. R L	Klump- fuß R L	Hand, Arm R L	Intelli- genzmind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	Weitere Mitbildungen und Symptome
175	1968	Hurwitz	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				R L	Saugstörungen, post. bil. Plant. komplette Oculomotor. at. bil. allgemeine Muskell. bil.
176			11	+			+	+												Leichte III-Paresen bil. Hoher Stauern. Vestibularer Nystagmus d.
177	1968	Living- stone	4				+	+	+								+		+	Leichte dehnungsstrenge re. kein Sprechen.
178	1968	Living- stone	5				+	+									+			Hörvermögen links bil. bil. dR red. d. l. l.
179	1950	Tridon	2	+	+			+	+	+							+			Leichte Schluckstörungen bil. Bil. Bil. Paresen. Recurrensbil. bil. Bil. Retrognathie.
180	1969	Cwozdziak	15				+	+					+							Saugstörungen post. bil. bil. Bil. thalamus bds., Anisochorie.
181	1973	Russier	1/165	+	+	+	+	+												Art. re. bil. bil. bil. bil. bil. bil. bil. bil. bil. bil.
182			1/12	+				+	+					+	+	+				Tonus bds. Sternocleid- u. scap- ularis kontrakt. bil. bil. bil. kontrakt. bil. u. bil. bil. bil. Thorax- u. Sehnenrefl. d. Arthrogryposis mult. bil.
183	1970	Kalver- boer	12	+			+	+					+	+		+				Saugstörungen post. bil. bil. bil. thalamus bds. Amblyopie re. Retro- gnathie. Vestibulärer Nystagmus d. Kraft der Cervicollis bil. ver- mindert.

Nr.	Jahr	Aut.	3. Alter	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Arm	Intelli- genzmind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikro- phthalmie	weitere Missbildungen und Symptome
			Jahre	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L			R	L				
13	1870	Olson	3	+	++	++	⊕ ⊕										+				Saugstörungen neonat. Zeit. F. 2. 10. 1870. Blatte ophthalmica in ext. 1. 1. 1870. Hypocnecidiosis. Ureter duplex 1. 1. 1870. Spinales Cerebrum. Ureter duplex 1. 1. 1870. Em. ilionensis, extensor digiti. baevae, adductor 1. 1. 1870.
19	1870	Smittsund	9	+	++	++	⊕ ⊕														L. 2. 10. 1870. 1. 1. 1870.
18	1871	Jorgenson	3	+	++	++	⊕ ⊕					++	+			++					Vertikale Bewegung der Bulbi eingeschränkt. H. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. Sternocleid. bds. h. 1. 1. 1871. Re. Hand: Dactyl. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871.
18	1871	Flawinska	9		++	++	⊕ ⊕			++			+	+							L. 2. 10. 1871. 1. 1. 1871. Zirkulation. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871.
18	1871	Tridon	9		++	++	⊕ ⊕						+	+		+					1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. alle Finger nur 2 Phalangen. Pro- gressive nervöse. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871.
18			9				⊕ ⊕					++									Schluss. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. atro. 1. 1. 1871. 1. 1. 1871. u. progressive Muskeldystrophie (distal). Spina bifida.

Nr. Jahr	Autor	G. Alter Jahre	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump- fuß	Hand, Arm	Intelli- genz mind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	Weitere Missbildungen und Symptome
			R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L			R	L
190	1971	Tridon	♂	14		++	●● ●●						+	++		+				Diffuse progressive Muskelatrophie vorwiegend Schultergurtel. Hypo- trophie der li. Körperhälfte. Athetose.
191	1971	Waillez	♀	5/12		++	●● ●●						+			+				Nystagmus bds. Amblyopie.
192			♂	6		++	●● ●●						+							
193			♀	8		++	●● ●●													Lagophthalmus re. Amblyopie re.
194	1972	Fève	♀	3		++	●● ●●							++	++					Syndaktylie bds. (Hande). Neuro- gene stationäre Muskelatrophie bde. Unterschenkel.
195	1972	Rontal	♀	14	++	++	●● ●●					++				+				III-Lähmung inkomplett.
196	1973	Gutman	♂	32	++	++	●● ●●					++	+							Mm. pterygoidei bds. gelähmt. Hochbogiger Gaumen.
197	1973	Sugarman	♂	5	++	++	●● ●●					++			+					Lagophthalmus bds. Mikroglossie. Hochbogiger Gaumen. Zahn- u. Man- dibulohypoplasie. Dextrokardie. Akromiektie li. Hand: Mittelphalan- gen des 2.-4. Fingers ♂; Sym- brachydaktylie.
198	1973	Zurro	♀	12	++	++	●● ●●					++		+	+					Saug- u. Schluckstörungen. Mikro- cephalie. Spontannystagmus. Hypo- plasie der re. Hand u. Symbrachy- daktylie re.

Nr.	Jahr	Autor	G	Alter Jahre	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Clump- fuß	Hand, Arm	Intelli- genzmind.	Mikro- gnathie	Epikanthus	Mikrotie	Weitere Mißbildungen und Symptome
					R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L		R	L	
199	1974	Battin	♂	2	+			++	⊗ ⊗	++	+	+	+		+		+	+				Lagophthalmus, Epiphora. Rectus sup. bulb. bds. gelähmt. Spontan- nystagmus, Blinkel- u. Cornealre- flex ♂. Hypertelorismus. Schluck- u. Atemstörungen. Gaumensegelläh- mung bds. Pharynxparese bds. Ptosis bds. Psychomotor. Retardierung. Muskelhypotonie. Achondroplasie. Brachymesophalangie 9. Finger bds. Endglied der Großzehe ♂ bds. Ureter u. Nierenbecken bds. doppelt Kryptorchismus.
200	1974	Pierson	♀	34	+			++	⊗ ⊗		+	+	+	+		+	+		+			Lagophthalmus u. Bell-Zeichen bds. Rectus med. bulb. bds. gelähmt. Hochbogiger Gaumen. Symbrachydak- tylie li. Hand. Muskelatrophie der unteren Extremitäten.
201			♂	1/12	+			⊗ ⊗					+				+		+			Posis bds. Epikanthus. Hyperteloriz- mus. Retrognathie. Pectoralis- defekt li. 1.-3. Rippe li. ♂ par- tiell. li. Hand: nur Anlage von Daumen und Index.
202			♀	2	+	+	+	++	⊗ ⊗		+					+	+	+	+			Bell-Zeichen bds. Alle Augenmuskeln paretisch. Kein Kauen möglich. Psychomotor. Retardierung. Autismus. Re. Hand hypoplastisch, Ekto- u. Syndaktylie.

Nr.	Jahr	Autor	G.	Alter	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Strab.	Klump-	Hand,	Intelli-	Mikro-	Epikanthus	Mikrotie	Weitere Mißbildungen und Symptome
			Jahre		R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	Arm	Genzmind.	gnathie		R	L
203	1975	Rubin- stein	♀	23	+	++			⊙ ⊙						+							Spontanystagnus bei Abduction der Bulbi. Kallmann-Syndrom (Anosmie u. Hypogonadismus). Norbus Charcot-Marie-Tooth.
204	1975	Eigene Pälle	♀	5					⊙ ⊙		+				+			+			+	Saugstörungen u. Regurgitation durch die Nase. Hypertelorismus. Gehörgangsverengung. Uvula bifida. Kurzes, hypoplastisches Gaumensegel. Späte motorische Entwicklung.
205			♂	28	+	++	++	++	⊙ ⊙	⊙ ⊙	+						+					Lagophthalmus u. Bell-Zeichen li. Rectus-med.-Parese bds. Verdacht auf Trochlearis-Parese. Amblyopie li. Blickrichtungsnystagmus. Sac- cadierende Augeneinstellungsbeweg. Gaumensegelschwäche re. Hypoplasie li. Unterarm u. Hand; Syndaktylie. Brachymesopha-langie bde. Hände, li. stärker als re.
206	sine anno	Danis	♀	37		++			⊙ ⊙				+	+	+	+						Saugstörungen postnatal. Lagoph- thalmus bds. Mikroglossie. li. Brust hypoplastisch. Syndak- tylie 2.-3. Zehe, Mißbildung der 4. Zehe bds.

ZEICHENERKLÄRUNG

- | | | |
|------------------|---|--|
| G. | - | Geschlecht des Probanden |
| III - XII | - | Hirnnervenlähmungen; die Hirnnerven sind mit römischen Ziffern gekennzeichnet |
| V - mot | - | Lähmungen motorischer Trigeminusfasern |
| VII: + | - | Klinische Einteilung des Gesichts in vier Quadranten - entsprechend dem Innervationsgebiet des N. facialis |
| • | - | Lähmung (Paralyse) der mimischen Muskulatur |
| o | - | Parese der mimischen Muskulatur |
| Strab. | - | Schiellstellung der Augen (Strabismus) |
| Hand, Arm | - | Mißbildungen der oberen Extremität |
| Intelligenzmind. | - | Alle Grade einer psychisch-intellektuellen Retardierung |

10. Sektionsbefunde

10.1. Sektionsbefunde beim Möbius-Syndrom

Zur Ätiologie des Möbius-Syndroms wurden unterschiedliche Meinungen geäußert und interessante Theorien und Hypothesen erarbeitet. Ich möchte mich in diesen Zusammenhang zunächst mit den pathologisch-anatomischen Untersuchungen beschäftigen, da nur sie eine zweifelsfreie Aussage treffen können und am ehesten in der Lage sind, einen einigermaßen klaren Einblick in die anatomischen Grundlagen der so kompliziert erscheinenden Störungen zu gewährleisten. Durch anatomische Befunde sind primäre Muskeldys- oder -aplasie, Unterbrechung der Leitungsbahn im peripheren Nerv und primäre Veränderungen der Hirnnervenkerne in der Medulla oblongata nachgewiesen. Es steht also ohne Zweifel fest, daß alle drei Läsionen als Ursache für Beweglichkeitsdefekte im Gehirnnervengbereich in Frage kommen. Ich werde die bis heute bekannt gewordenen Sektionsberichte von Patienten mit Möbius-Syndrom, insgesamt elf, und drei weitere von Patienten mit angeborenen isolierten Hirnnervenlähmungen im einzelnen kurz darstellen. Dabei gehe ich chronologisch vor.

BERNHARDT (1890) obduzierte einen fünf Monate alten Jungen mit angeborener rechtsseitiger Abducens- und Facialislähmung und Anästhesie im gesamten rechten Trigeminusgebiet. Hirnnervenkerne und periphere Nervenstämmen sind ohne pathologischen Befund, an der rechten Ponshälfte findet sich eine kreisrunde Erweichung mit Übergreifen auf die Vierhügelplatte: der Colliculus inferior rechts ist total, der Colliculus superior größtenteils zerstört.

HEUBNER (1900) liefert in seiner Publikation den sozusagen "klassischen" Sektionsbefund und bestätigt gewissermaßen die Theorien von MÖBIUS (1888, 1892). Bei der Sektion eines

19 Monate alten Jungen mit Lähmungen der Hirnnerven VI, VII und XII, fehlender Tränensekretion und deutlich retardierter motorischer und intellektueller Entwicklung fand er ausgedehnte Veränderungen am Zentralnervensystem. Ich zitiere wörtlich: In einer kurzen Zusammenfassung ergibt sich, "daß die nachweisbaren Veränderungen auf diejenigen Gebilde sich erstrecken, die aus dem Mittel- und Nachhirnbläschen hervorgegangen sind, und sich ganz besonders im verlängerten Mark und distalen Brückenteil abspielen, während schon die Vierhügelgegend nur noch in geringem Grade in Mitleidenschaft gezogen ist. Wir sehen eine Dürftigkeit, ein Zurückgebliebensein der Entwicklung, die in gewissem Grade das gesamte in Betracht kommende Organ betrifft, die aber doch auf der linken Hälfte in ungleich stärkerem Maße ausgesprochen ist. Vor allem sind es nun eine Reihe motorischer Kerne, die am stärksten benachteiligt sind: diejenigen des Hypoglossus, des Facialis und des Abducens. Dieser letztere ist am schlimmsten weggekommen, weil hier beide Kerne fast völligen Mangel an Ganglienzellen aufweisen. Beim Hypoglossus und Facialis sind die linksseitigen Kerne aufs schwerste alteriert, die rechten zwar auch zellenarm, aber doch noch mit normalen Ganglienzellen einigermaßen ausgestattet. Entsprechend den Zellen verhalten sich überall die Wurzeln der zugehörigen Nerven, soweit sie durch die Querschnitte der Medulla und Brücke zu verfolgen sind, entweder ganz fehlend oder spärlich entwickelt. - Weiter nach oben, dem Großhirn zu, hört diese Verkrüppelung der motorischen Kernregionen auf, nur im linken Oculomotoriuskern findet sie sich in einer mäßigen Stärke noch angedeutet. Nach abwärts, distal, dem Rückenmarke zu findet sich eine gleiche Andeutung vielleicht noch im linken Accessoriuskern. Die sensiblen Kerne (Vagus, Glossopharyngeus, alle Acusticuskerne, Trigemini, bei diesem auch der motorische Kern) sind an dem so ausgebreiteten Fehler ganz unbeteiligt."

Kurz zusammengefaßt, beide Nervi abducentes und Nervus trochlearis dexter fehlen und Hypoglossus und Facialis sind sehr zell- und faserarm, links stärker als rechts.

Die Atrophie in den Kerngebieten von Accessorius, Hypoglossus, Facialis, Abducens und Oculomotorius ist ebenfalls links stärker ausgeprägt als rechts. Hypoglossus-, Facialis- und Abducenskern sind fast völlig frei von Ganglienzellen und durch Glia ersetzt.

Außerdem fehlt in den betroffenen Hirnstammarealen auf beiden Seiten das hintere Längsbündel (Fasciculus longitudinalis posterior). Auf der linken Seite fehlen nicht nur die nach den motorischen Hirnnervenkernen ausstrahlenden Fasern des Pyramidenstranges, sondern dieser ganze Faserzug macht auch im distalen Teil der Medulla oblongata einen deutlich hypoplastischen Eindruck.

Formatio reticularis und Olivenkerne sind hypoplastisch, links stärker als rechts. Die Zahl der Nervenzellen ist quantitativ vermindert, die vorhandenen jedoch gut ausdifferenziert. In der Formatio reticularis zeigt sich vor allem ein Schwund von Nervenfasermassen.

Neben der wirklich eingehenden Untersuchung des Gehirns schildert HEUBNER auch die Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Zungenuntersuchung. "Die Zunge ist im vorderen Teil ihrer linken Hälfte auffällig verschmälert und zeigt eine gerunzelte, wie zerknitterte und eingesunkene Oberfläche. Auf dem Durchschnitt zeigt die rechte Zungenhälfte die gewöhnliche rötlichbraune Muskelfarbe, während die linke auf das Drittel oder Viertel der rechten Hälfte eingeschrumpft ist und eine graue Färbung und eine mehr gallertartige Konsistenz darbietet."

Muskelfasern fand HEUBNER nur in Nähe der Zungenoberfläche, ansonsten besteht die ganze linke Zungenhälfte nur aus Schleimdrüsengewebe. Die vorhandenen Muskelfasern sind histologisch völlig normal, es gibt keinerlei Hinweis auf degenerative Vorgänge. "Es handelt sich um einfaches Fehlen der Muskelsubstanz."

Dieser "klassische" Sektionsbericht ist an Präzision bis heute wohl kaum überboten worden.

NEURATH (1907) beschreibt einen Fall mit angeborener Facialis- und Gaumensegellähmung rechts und Mikrotie beiderseits. Bei der Sektion fand er multiple Fehlbildungen wie Genitalhypoplasie, linksseitige Nierenaplasie und von seiten des Herzens Pulmonalstenose, Rechtsherzhypertrophie, Dextropositio aortae und Ductus Botalli apertus; diese Konstellation könnte an eine Fallot'sche Trilogie denken lassen. Die Gehirnsektion zeigt keinerlei pathologische Befunde, die Hirnnervenkerne sind normal. Obwohl weder die peripheren Nervi faciales noch die Gesichtsmuskulatur untersucht wurden, nimmt der Autor ursächlich eine primäre Erkrankung der mimischen Muskulatur an.

SPATZ und ULLRICH (1931) stellen einen sechs Wochen alten männlichen Säugling vor mit angeborener Facialisdiplegie, totaler Ophthalmoplegia externa und Schwimmhautbildung zwischen einzelnen Fingern. Die Autoren führen eine sehr exakte pathologisch-anatomische Untersuchung des gesamten Gehirns durch und beschreiben Veränderungen im Gebiet des III., IV., VI. und VII. Hirnnerven. Die voll ausgebildete und ausdifferenzierte Pons und Medulla oblongata imponieren als relativ klein. Beide Abducenskerengebiete und Nervenwurzelfasern fehlen vollständig, ohne eine Lücke, ohne überhaupt irgendeine Anlage erkennen zu lassen. Facialiskerne und Wurzelfaserbündel liegen an normaler Stelle, sind aber im ganzen deutlich kleiner als in der Norm. Die peripheren Nervenstämme des VII., aber auch des III. Hirnnerven sind beiderseits sehr dünn. Im Kerngebiet des Facialis erweisen sich die an Zahl stark reduzierten Nervenzellelemente als gut strukturiert, sie lassen insbesondere auch die charakteristische Beschaffenheit der Nissl-Körper erkennen. Die Wurzelfaserbündel des Trochlearis sind beiderseits sehr klein, liegen jedoch an normaler Stelle. Da eine kompakte circumskripte Nervenzellansammlung an der für den IV. Hirnnerven charakteristischen Stelle fehlt, müssen die lateral hiervon aufgefundenen, versprengten motorischen Nervenzellen als Ursprungsort dieser Wurzelfasern angesehen werden. Die Wurzelfaserbündel des Oculomotorius sind stark verschmälert.

Während die ventralen Teile des lateralen Oculomotoriuskernes sehr gut ausgebildet sind, ist in den dorsalen Abschnitten die Zahl der Ganglienzellen erheblich reduziert. Außerdem finden sich heterotropische Inseln von indifferenten Nervenzellen in größerer Anzahl in das Kerngebiet eingestreut.

Da an keiner Stelle Degenerationszeichen zu sehen sind, was Zellen und Nervenfasern betrifft, spricht dieser Sektionsbefund eindeutig für Nervenkernelplasie bzw. -hypoplasie als Ursache der Lähmungen.

Ein von BALINT (1936) beobachteter Junge im Alter von fünf Wochen, der durch angeborene linksseitige Facialis- und Abducenslähmung auffiel, wurde nach seinem Tod von FENYES (1937) obduziert. Im Gebiet des dorsalen Vaguskerne, des Nucleus paramedianus dorsalis und des Facialiskerne findet man vor allem auf der linken Seite eine erhebliche Verminderung der Ganglienzellzahl. Die vorhandenen Zellen sind deutlich pathologisch verändert, Schrumpfungsprozesse und Kernpyknose prägen das morphologische Bild und deuten eine chronische Zellerkrankung an. Die Stelle des linken Abducenskerne wird von einer grobkörnigen, amorphen Degenerationsmasse eingenommen, die sich bis über das Gebiet des Facialiskerne ausdehnt. Auch in der Region des rechtsseitigen Kerngebietes sind Degenerationszeichen vorhanden. Beide Hypoglossuskerne fehlen fast vollständig und spurlos. Vereinzelt Ganglienzellen zeigen Schrumpfung und Pyknose. Eine Verkrüppelung des IV. Ventrikelbodens und versprengte Ependymzellen in Pons und Medulla oblongata deuten auf frühembryonale Fehlbildungen hin.

Morphologisch sieht man in diesem Fall Zeichen für Degeneration und Regeneration nebeneinander. Das Verschwinden von Nervenzellen kann das Bild der Aplasie, die Restitution erkrankter Zellen das Bild der Hypoplasie vortäuschen. Der Autor legt kausal einen Prozess im Fetalleben zugrunde, der sich im Endzustand morphologisch nicht von Hypo- und Aplasie unterscheidet, und meint, man hätte dieses histologische Bild wahrscheinlich gesehen, wenn das Kind einige Zeit später gestorben und obduziert worden wäre.

HENDERSON (1939) ist der Meinung, es könnte sich bei diesem Fall um eine geburts-traumatische Hirnstammblutung handeln.

HEIN (1956) gibt in seiner Dissertation eine detaillierte Beschreibung von Mißbildungen des Kopfes bei einem kurz nach der Geburt gestorbenen Jungen. Dabei handelt es sich fast ausschließlich um rechtsseitige Anomalien. Auf dieser Seite liegt eine erhebliche Atrophie von mimischer Muskulatur und Platysma vor, teilweise fehlen Muskelzüge ganz. Nur die Mund- und Kinnregion ist von solchen Veränderungen ausgenommen. Fast alle peripheren Facialisäste fehlen, desgleichen Ganglion semilunare, Ganglion oticum und alle drei Trigeminusäste im Anfangsteil. Vom ersten Trigeminusast sieht man, soweit präpariert, eine Hypoplasie der Nervi frontales und der Nervi infratrochlearis et infraorbitalis. Der Nervus lacrimalis ist ohne pathologischen Befund. Der Nervus maxillaris wurde nur bis zu seinem Durchtritt durch die Schädelbasis präpariert.

Eine Untersuchung der Kaumuskulatur rechts ergibt deutliche Atrophie des Masseter und Pterygoideus lateralis und Fehlen des Temporalis. Der Tensor veli palatini, auch vom Trigeminus innerviert, fehlt.

Bei der Untersuchung des Gehirns finden sich eine Kleinhirncyste und Defekte des Balkens in seinem kaudalen Anteil. Medulla oblongata, Pons, Pyramiden und Oliven sind makroskopisch atypisch entwickelt.

Darüber hinaus liegt eine Ohrmuscheldysplasie und Gehörgangsatresie rechts vor, und Uvula, Palatum molle und durum sind gespalten.

RIGGS (1958) stellt in einem kurzen Diskussionsbeitrag zum Fall von RICHTER (1958) ein Kind mit doppelseitiger Lähmung der Hirnnerven VI, VII und XII vor. Bei makroskopischer Betrachtung des Gehirns fehlen die genannten peripheren Nervenstämme. Mikroskopisch finden sich Mengen von Kristallablagerungen in den Kerngebieten VI, VII beiderseits und XII, die histochemisch positiv auf Eisen und Kalzium reagieren. Die Kerne IV, V und VI sind normal entwickelt. Das hintere Längsbündel ist nicht

sichtbar vorhanden, und in einem Teil des Nucleus dentatus finden sich als einzige Strukturelemente "Medulloblasten" in perivaskulärer Anordnung.

In einer Beobachtung von WALLIS (1960) sind von seiten des Gehirns makroskopisch und mikroskopisch keine pathologischen Befunde zu erheben; alle Hirnnervenkerne sind normal strukturiert.

PITNER und Mitarbeiter (1965) haben bei einem Neugeborenen mit bilateraler Abducens- und Facialislähmung, rechtsseitiger Hypoglossuslähmung und "Schwäche" von Gaumensegel und Masseteren eine Untersuchung des Gehirns, der Felsenbeine und der betroffenen Muskulatur durchgeführt. Am noch unreifen Kleinhirn sind mittelgradige Hypoplasie der rechten Hemisphäre und Mikrogyrie zu notieren. Der Nucleus dentatus ist rechts sehr deutlich, der Nucleus emboliformis gering verkleinert; die Neuronenzahl in beiden Kerngebieten reduziert. Als einzige Anomalie des Hirnstammes fällt auf, daß der untere linke Olivenkern fast völlig fehlt. Alle Hirnnerven und -kerne sind normal entwickelt.

Auch die Untersuchung des Felsenbeines ergibt keine pathologischen Befunde. Schnecke und Gleichgewichtsorgan sind unauffällig; der Facialis nimmt seinen regulären Verlauf durch den Canalis facialis und zweigt sich regulär in seine verschiedenen Äste auf, die in der Gesichtsmuskulatur intakt nachweisbar sind.

Bei der mikroskopisch - histologischen Untersuchung der Gesichtsmuskeln kommen interessante Befunde zutage. Neben den intakten Nervenstämmchen sieht man kleine, zahlenmäßig deutlich reduzierte Muskelfasern mit einwandfrei gesicherten Größenunterschieden. Man findet Fibrose und ausgedehnte fettige Degeneration der Muskeln, jedoch keine Zeichen für typische neurogene Atrophie. Diese morphologischen Kriterien sprechen für eine primäre Fehlanlage des Muskels; die Autoren vermuten hier kausal primäre Dysplasie der mimischen Muskulatur und betrachten die Veränderungen des ZNS als davon unabhängig.

Es bleibt noch zu erwähnen, daß die Augenmuskeln normal sind und die rechte Zungenhälfte zwar massenmäßig reduziert ist, jedoch keine mikroskopischen Veränderungen bietet.

CHAPTAL und Mitarbeiter (1966) haben vier Beobachtungen von Möbius-Syndrom und die Sektionsbefunde von einem der Patienten veröffentlicht. Am Gehirn sieht man keine Anomalien bis auf eine isolierte Hypoplasie des rechten Facialiskerns und eine leichte Reduktion der Neuronenzahl in diesem Gebiet.

Daneben liegen ausgedehnte Fehlbildungen wie Canalis atrioventricularis communis, Hufeisenniere und Oesophagotrachealfistel vor.

HANISSIAN et al. (1970) haben männliche Zwillinge obduziert, die beide bald nach der Geburt bzw. nach einem Monat starben. Das erste Neugeborene bietet, da es drei Stunden nach der Geburt durch Fruchtwasseraspiration ad exitum kam, außer Schädelasymmetrie, Ptosis, kurzem Hals und Arthrogryposis aller Gelenke keine klinischen Auffälligkeiten. Bei der Sektion zeigt sich symmetrische Hypoplasie von Pons und Medulla oblongata und eine leichte symmetrische Hypoplasie des Opticus. Auf beiden Seiten fehlen die Nerven III, IV und VI; die Nerven VII, VIII und IX sind sehr dünn und spärlich ausgebildet. Im mikroskopischen Bild sieht man Polymikrogyrie des Kleinhirns, Hypoplasie und Hypomyelinisierung des Hirnstammes und diffuse anoxische Hirnschäden ohne Nekrosen. Olive und Hypoglossuskern zeigen links weniger Neurone als rechts; alle anderen Hirnnervenkerne sind normal entwickelt. Eine Untersuchung der Muskulatur wurde nicht vorgenommen.

Die Gehirnsektion des anderen Zwillinges ergibt ähnliche Resultate. Die Nerven IV, VI, VII und XI fehlen beiderseits. Pons und Medulla oblongata zeigen geringgradige symmetrische Hypoplasie, die Hirnnervenkerne sind ausnahmslos normal strukturiert.

Darüber hinaus wurden die betroffenen Muskeln, der linke Sternocleidomastoideus und Pectoralis, die linke Zungenhälfte und Gesichts- und Augenmuskeln genau studiert. Makroskopisch sehen sie alle blaß und fibrosiert aus. Mikroskopisch findet man kleine Muskelfasern variierender Größe mit stellenweise

undeutlicher Querstreifung und in hohem Maße fettige Degeneration von Muskelfasern und Ersatz durch Bindegewebe. In der mimischen Muskulatur lassen sich keine Nervenfasern des Facialis nachweisen.

10.2. Sektionsbefunde bei angeborenen isolierten Hirnnervenlähmungen

Im Anschluß an diese Sektionsberichte über Patienten mit Möbius-Syndrom möchte ich noch einige Befunde bei angeborenen isolierten Hirnnervenlähmungen anfügen.

RAINY und FOWLER (1903) berichten über einen Säugling mit Facialisdiplegie. In beiden Facialiskerngebieten fehlt eine große Zahl von Zellen, die wenigen noch vorhandenen zeigen deutliche Atrophie (schlechte Entwicklung ihrer Zellfortsätze, irreguläre Nissl-Körperchen und insgesamt stark reduzierte Zellgröße). Die Nervenfasern sind im intracerebralen Verlauf degeneriert, ebenso die peripheren Nervenstämmе des Facialis.

Die wenigen noch vorhandenen Anteile der mimischen Muskulatur bieten ein normales morphologisches Bild.

Aufgrund der zahlreichen Degenerationszeichen befürworten die Autoren eine degenerative Entstehungsursache für das Möbius-Syndrom, schließen jedoch ein Geburtstrauma in diesem Fall aus. HENDERSON (1939) vertritt die Meinung: Diese Beobachtung ist ein "Beispiel für Schädigung des Nervus facialis durch die Forceps."

PHILLIPS, DIRION und GRAVES (1932) beschreiben bei einem Mädchen mit bilateraler Abducenslähmung vollständiges Fehlen beider peripheren Nervenstämmе und intracerebral wenige zerstreute, kurze Nervenfasern, die von den Abducenskernen ausgehen, den Leminiscus medialis jedoch nicht erreichen. Die Kerne sind topographisch abnorm hoch gelegen und zeigen reduzierte Zellzahl und Zellgröße.

Bei RICHTER's (1960) Fall (angeborene Facialislähmung rechts) sieht man eine fast komplette Aplasie des rechten Facialiskerns und eine hochgradige Hypoplasie seines intramedullären Fasersystems. Die wenigen vorhandenen Zellen sind morphologisch völlig normal.

MARFAN und ARMAND-DELILLE (1901) berichten bei einer halbseitigen Gesichtslähmung über eine Verschmälerung der Medulla oblongata und Hypoplasie des Abducenskernes, beides auf der gleichen Seite. Auch die Nn. VII und VIII sind ebenso wie der Facialiskern schwächer ausgebildet. Die Autoren deuten diese Befunde jedoch als sekundäre Folge der hochgradigen Felsenbeinmißbildung (das Innenohr und der ganze Verlauf des Facialis fehlen).

11. Verursachende Noxen beim Möbius-Syndrom

11.1. Diskussion verschiedener Schädigungsformen in den pathologisch-anatomischen Studien

Von diesen pathologisch-anatomischen Studien ausgehend, kann man resümieren, daß als Entstehungsursache des Krankheitsbildes mehrere Möglichkeiten mit Sicherheit in Frage kommen. Am häufigsten findet sich eine Dysplasie oder Agenesie der Hirnnervenkerne mit oder ohne intaktem (peripheren) Nervenstamm. Vom morphologischen Bild her können Degenerationszeichen an den Ganglienzellen vorhanden sein, aber auch völlig fehlen. Pathologische Befunde der Hirnnervenkerne ohne Beteiligung der Nervenstämmen liegen bei BALINT/FENYES (1936/37) und CHAPTAL et al. (1966) vor.

HEUBNER (1900), SPATZ und ULLRICH (1931) und RIGGS (1958) beobachteten neben Anomalien der Kerngebiete fehlende oder hypoplastische Hirnnervenstämmen.

Isolierte Agenesie oder Hypoplasie der extracerebralen Hirnnervenstämme bei intakten Kernen werden von HEIN (1956), (-Kerne nicht untersucht-), und HANISSIAN et al. (1970) beschrieben. Zusätzlich liegt bei HEIN eine Agenesie oder deutliche Atrophie der Gesichts- und Kaumuskeln vor, bei einem Fall von HANISSIAN und Mitarbeitern Muskeldegeneration von Gesichts- und Augenmuskeln, Sternocleidomastoideus, Pectoralis und Zunge.

Die Sektionsbeschreibung von PITNER et al. (1965) bietet als einzige ein Beispiel für primäre Muskeldysplasie bei intakten Hirnnervenkernen und nachweislich normalen peripheren Nervenfasern.

BERNHARDT (1890) fand uncharakteristisch pathologische, und NEURATH (1907) und WALLIS (1960) überhaupt keine pathologischen Hirnbefunde.

In den Sektionen von Patienten mit isolierten angeborenen Hirnnervenlähmungen liegen pathologische Befunde an Hirnnervenkernen, intracerebralen Wurzelfasern und peripheren Nervenstämmen vor. Pathologisch-anatomisch handelt es sich also bei isolierten und kombinierten (Möbius-Syndrom) Hirnnervenlähmungen um dieselbe Läsion.

Im Fall von MARFAN und ARMAND-DELILLE (1901) muß man sich die Frage stellen, ob die Autoren zu Recht die Meinung vertreten, die Nervenstamm- und -kernveränderungen seien sekundär degenerativ als Folge der Felsenbeinmißbildung entstanden. WOLLENSAK und Mitarbeiter (1962) nehmen eine genaue Durchsicht der Literatur speziell zu dieser Fragestellung vor und kommen zu dem Ergebnis, daß "lokale, zur Mißbildung des Felsenbeines und der Paukenhöhle führende Faktoren kaum die alleinige Ursache von Mißbildungen des Nervus facialis darstellen können." Es könnte sich also bei dem genannten Fall um ein Möbius-Syndrom handeln.

11.2. Hypothetische Einteilung der pränatalen Schädigungsformen

Die Art der Schädigung und der pathogenetische Mechanismus, die die bekannten klinischen Symptome verursachen, sind heute noch unbekannt, man kann jedoch aus der embryonalen Determinationsperiode der verschiedenen Organe Rückschlüsse auf den wahrscheinlichen zeitlichen Ablauf, auf den Zeitpunkt der eingetretenen Schädigung ziehen.

Ich halte es für sinnvoll, sich zunächst einen genauen Überblick über die vorhandenen pathologisch-anatomischen Befunde zu verschaffen, bevor man sich zu den verschiedenen Hypothesen bezüglich des Entstehungsmechanismus eines Krankheitsbildes äußert.

Die Befürworter eines neurogenen Schädigungsprozesses, der entwicklungsgeschichtlich von Strukturelementen des Ektoderms ausgeht, nehmen die Läsion auf verschiedenen Ebenen des ZNS an.

Eine supranukleäre Läsion liegt, wie der Name sagt, oberhalb der Hirnnervenkerne. Dieser Begriff beinhaltet jedoch keine genaue Lokalisation, die Defekte können die motorische Hirnrinde, die Capsula interna, aber auch und vor allem die Schaltzentren im Hirnstamm betreffen. Man vermutet hier synaptische Störungen der Informationsübertragung, die insbesondere in der Formatio reticularis und im Fasciculus longitudinalis posterior zu finden sind und hier auch mikroskopisch - histologisch nachgewiesen wurden. Der EMG-Typ kann Hinweise auf eine supranukleäre Schädigung geben; man findet die typischen Anzeichen im EMG besonders bei Augenmuskellähmungen. Wichtige Symptome sind Störungen in der Koordination der Augenbewegungen, vor allem die fehlenden konjugierten Lateralbewegungen der Bulbi und Fehlen des vestibulären Nystagmus bei Reizung des Gleichgewichtsorganes durch Drehversuch und Gehörgangsspülung.

Der Mechanismus einer supranukleären Schädigung wird von DAMIS (1945), VAN ALLEN, BLODI (1960) und DE GISPERS-VAL (1962) vertreten. HÖVELS (1953) und WOLLENSAK und Mitarbeiter (1962) weisen auf zentrale Facialisparesen hin.

Die überwiegende Mehrzahl der klinischen Beobachtungen und der EMG-Befunde deuten jedoch auf periphere oder Kernläsionen bei der Facialislähmung hin. Daher betonen manche Autoren wie MERZ und Mitarbeiter (1967), daß in ihren Fällen laut EMG-Typ eine periphere Lähmung der Gesichtsmuskulatur und eine supranukleäre Schädigung der Abducentes vorliegt.

Von den weitaus meisten Autoren wird Agenesie oder Hypoplasie der Hirnnervenkerne als ursächliche Läsion angenommen: CHISOLM (1887), RECKEN (1891), KUNN (1895), PROCOPOVICI (1897), HEUBNER (1900), DECROLY (1902), GÜTERMANN (1902), WELDE (1912), ULRICH (1913), KIRBY (1923), ALAJOUANINE et al. (1930), IBRAHIM (1931), DECOURT, PERREAU (1935), BALINT (1936), MURPHY, GERMAN (1947), MARNER (1951), BARRAQUER-BORDAS (1953), EVANS (1955), TANI, ARAKI (1959), VAN ALLEN, BLODI (1960), PAPST, ESSLEN (1960), WOLLENSAK et al. (1962), ANDREANI et al. (1968), SUMITSUJI et al. (1970), FEVE et al. (1972), ZURRO et al. (1973) und DAMIS et al. (sine anno).

Die Richtigkeit der Diagnose Kernschädigung ist durch Sektionsbefunde eindrucksvoll bestätigt worden. Die Diagnostik wurde in der jüngsten Zeit durch die Elektromyographie (EMG) sehr bereichert und sozusagen in vivo erst ermöglicht. VAN ALLEN, BLODI (1960), PAPST, ESSLEN (1960), ANDREANI et al. (1968), SUMITSUJI et al. (1970), FEVE et al. (1972) und ZURRO et al. (1973) haben aufgrund des EMG-Befundes eine Kernschädigung diagnostiziert.

Auch eine sekundäre Degeneration der Kerne bei primär normaler Anlage könnte als Ursache der Hirnnervenlähmungen in Frage kommen. MÖBIUS äußerte schon in seinen Originalarbeiten 1888 und 1892 die Vermutung einer Kernatrophie, ebenso BABONNEIX und HARVIER (1908). Der Sektionsbefund von FENYES (1937), den HENDERSON (1939) als Zustand nach geburts-traumatischer Hirnstammblutung auffaßt, kann als Beispiel für diese im allgemeinen nicht akzeptierte und in den meisten Sektionsbefunden nicht bestätigte Lehrmeinung dienen.

Dagegen ist eine Läsion des peripheren Hirnnervenstammes als Ursache der Lähmungen durchaus denkbar. Agenesie der Hirnnerven ist in den Sektionstbefunden von HEIN (1956) und HANISSIAN et al. (1970) beschrieben. BABONNEIX und HARVIER (1968), CADWALADER (1921), BONAR und OWENS (1929), VAN BUSKIRK (1951) und TRIDON et al. (1969) befürworten diese Möglichkeit neben einer Kernläsion. TRIDON und Mitarbeiter (1969) stellten bei ihren Patienten anhand des EMG-Befundes die Diagnose "neurogene Muskelatrophie des peripheren Typs."

Eine große Gruppe von Autoren hält eine primäre Muskeldysplasie oder -aplasie und somit eine Läsion des Mesenchyms für wahrscheinlicher als eine Fehlbildung von seiten des Nervensystems, also ektodermalen Gewebes. Man versucht, auf diese Weise eine Erklärung für das gleichzeitige Auftreten von Bewegungsdefekten im Hirnnervengebiet und Extremitätenmißbildungen zu finden. Da auch die Extremitäten hauptsächlich aus dem embryonalen Mesoderm, Bestandteilen des primitiven Mesenchyms gebildet werden, erscheint diese Hypothese sehr plausibel. Tatsächlich beschreiben PITNER und Mitarbeiter (1965) bei der Obduktion eines Patienten mit Möbius-Syndrom primäre Muskeldysplasie und daneben völlig intakte Kerngebiete und periphere Nerven. Von seiten des Zentralnervensystems findet man hier Veränderungen des Kleinhirns und Fehlen des linken Olivenkerns, die man aber meines Erachtens von den hochgradigen Muskelveränderungen unabhängig betrachten muß.

RAINY und FOWLER (1903), RICHARDS (1953) und REED und GRANT (1957) weisen anhand von Probiopsien totale oder fast komplette Muskelagenesien im Gesicht bzw. an den äußeren Augenmuskeln nach. Die elektrische Untersuchung (EMG) ist kein Parameter für Fehlen oder Hypoplasie eines Muskels, man muß auf die Biopsie und histologische Untersuchung des gewonnenen Materials zurückgreifen, um die Diagnose stellen zu können.

Ich erwähne noch einmal, daß Muskel- und Nervengewebe entwicklungsgeschichtlich von verschiedenen Keimblättern, Mesoderm und Ektoderm abstammen; Induktionsphänomene sind zwischen beiden nicht bekannt. Daher fällt es unter Umständen

schwer, Muskelagenesie als (sekundäre) Folge einer nukleären Agenesie zu erklären. Sekundäre Nervendegeneration dagegen kommt bekanntlich vor.

Folgende Autoren befürworten die Hypothese, daß Muskeldefekte als primäre Ursache des Möbius-Syndroms anzusehen sind: NEURATH (1907), ABROMEIT (1909), LENNON (1910), FORD (1952), RICHARDS (1953), EVANS (1955), YASUNA, SCHLEZINGER (1955), DALLOZ, NOCTON (1964), NEIMANN et al. (1965), PITNER et al. (1965). NEIMANN und Mitarbeiter begründen ihre Meinung durch den EMG-Befund, der auf eine myogene Läsion hinweist.

Als andere mögliche Ursache einer Lähmung vor allem des VII. und VIII. Hirnnerven kommt nach Meinung von MARFAN und ARMAND-DELILLE (1901), NEUENBORN (1904) und DE CASTRO (1913) eine Agenesie des Felsenbeines in Frage. Diese Annahme begründet sich auf dem Sektionsbefund von MARFAN und ARMAND-DELILLE, die hochgradige Mißbildung des Felsenbeines mit Fehlen des Meatus acusticus internus, des gesamten Innen- und Mittelohres und des Canalis facialis beschreiben. Der VII. und VIII. Hirnnerv sind sehr schmal und verlieren sich nach Austritt aus dem ZNS sofort an der Hirnbasis. Der rechte Abducenskern ist zellärmer als der linke und der rechte Facialiskern kaum sichtbar. Die wenigen Ganglienzellen sind morphologisch intakt. Die Kerne des VIII. Hirnnerven zeigen normale Entwicklung.

Die Autoren nehmen das Felsenbein als Sitz der Primärläsion an und schließen eine ursächliche Agenesie der Hirnnervenkerne aus.

Da jedoch keinerlei Degenerationszeichen bei der Gehirnsektion beschrieben sind, muß man meines Erachtens doch eine Agenesie der Kerne und Nervenstämme unabhängig von der Felsenbeinmißbildung annehmen, zumal man die Hypoplasie des Abducenskernes mit Sicherheit nicht damit in Verbindung bringen kann. Ich würde daher die Felsenbeinagenesie als Ursache des Möbius-Syndroms ausschließen. In der klinischen Diagnostik wird eine Röntgenaufnahme nach SCHÜLLER ausreichen.

Ganz zuletzt stelle ich eine interessante Theorie von BONNEVIE und ULLRICH vor, die von ULLRICH selbst (1936 und 1938), REISNER (1944), EVANS (1955) und SOGG (1961) zur umfassenden pathogenetischen Klärung des Möbius-Syndroms herangezogen wird.

Die norwegische Forscherin K. BONNEVIE befaßt sich in ihrer Arbeit (1934) mit einem Mäusestamm von BAGG und LITTLE, der eine durch Röntgenstrahlen hervorgerufene Neumutation (Augenanomalien und Extremitätendeformitäten) rezessiv weitervererbt. Bei 7-8 mm langen Embryonen tritt durch eine Lücke im Dach des späteren vierten Ventrikels, durch das sog. Foramen anterius (WEED, 1917) physiologisch Cerebrospinalflüssigkeit aus. Bei dem genannten Mäusestamm wird ein ungewöhnlich großes Flüssigkeitsvolumen ausgepreßt, das direkt unter der Nackenhaut eine Liquorblase bildet. Solche Blasen wandern, ohne Schädigungen hervorzurufen, bleiben aber an gewissen Stellen liegen, besonders an den Extremitätenendigungen und im Bereich der Nasenwurzel und Augenhöhlen. Arretierte Blasen rufen Blutaustritte aus Kapillaren und Druckerhöhungen an der betreffenden Stelle herbei. Folgen sind Anomalien besonders an den Vorderfüßen im Sinne von Syndaktylie bis zur Verwachsung sämtlicher Zehen mit Entwicklungsstörungen und sogar Verstümmelungen des Fußskelettes.

ULLRICH (1936) hat diese Erkenntnisse auf den menschlichen Embryo übertragen, da für fast alle Säugetierembryonen bei einem Längenwachstum von 7-8 mm (das entspricht einem 4-5 Wochen alten menschlichen Feten) die Existenz der vorderen Nackenlücke, verbunden mit einem Austritt von minimalen Liquormengen, nachgewiesen ist.

Da dieses Foramen anterius direkt über der Medulla oblongata liegt, könnten theoretisch die motorischen Hirnnervenkerne durch Druck geschädigt werden; die Entwicklung der sensiblen Hirnnervenkerne ist zu diesem Zeitpunkt schon abgeschlossen. Außerdem könnte man durch die Liquorblasentheorie die Extremitätenmißbildungen beim Möbius-Syndrom erklären.

Insgesamt stimmen nur wenige Autoren mit ULLRICH überein, daß diese Theorie als mögliche Erklärung für die bislang

unbekannte Pathogenese der verschiedenen Störungen beim Möbius-Syndrom herangezogen werden kann. Als wichtigstes Gegenargument führt HENDERSON (1939) an, daß die von ULLRICH geäußerte Vermutung bezüglich der Entstehung derartiger Mißbildungen durch Liquorblasenwanderung um so weniger glaubwürdig erscheinen müsse, als die von BONNEVIE beobachteten Mäuse keine Hirnnervendefekte zeigten. Er schreibt weiterhin: "Obwohl nicht mehr als eine unbewiesene Annahme, ist ULLRICH's Hypothese die einzige, die unter Umständen eine Berechtigung haben könnte. Bisher (1939) hat noch niemand BONNEVIE's Beobachtung bestätigt."

In Anbetracht der verschiedenartigen Sektionsergebnisse und der Befunde aus den Probebiopsien kann man summarisch die Ansicht vertreten, daß sowohl ein primärer Muskeldefekt als auch auf verschiedenen Ebenen des ZNS lokalisierte Läsionen das gemeinsame klinische Bild des Möbius-Syndroms verursachen können. Eine Erklärung für die assoziierten Extremitätenmißbildungen ist dadurch allerdings nicht gegeben; und das schädigende Agens bleibt weiterhin unbekannt.

Verschiedene Möglichkeiten der pränatalen Schädigung, wie ich sie oben genannt habe, befürworten folgende Autoren:

KUNN (1895), SCHMIDT (1897), ZIEHEN (1908), ZAPPERT (1910), ROTTER (1957), HANISSIAN et al. (1970), TRIDON et al. (1971).

11.3. Zeitpunkt der pränatalen Schädigung

Als Zeitpunkt der pränatalen Schädigung ist, wie auch aus den Untersuchungen von BONNEVIE und ULLRICH hervorgeht, beim Menschen die 4.-5. Fetalwoche anzunehmen, die Zeit, in der der Embryo etwa eine Länge von 7-8 mm erreicht hat. In Anknüpfung an BONNEVIE's Untersuchungen, die nachweisen, daß die Liquorblasen unmittelbar über dem vierten Ventrikel, also über der Stelle der Medulla oblongata austreten, schreibt ULLRICH (1936):

"Alle Rätsel des "Kernmangels" sind mit einem an dieser Stelle

zu bestimmter Zeit einwirkenden Druck zu lösen. Schon HEUBNER wurde durch Analyse des von ihm erhobenen Befundes zu der Annahme geführt, daß vielleicht der die Störung verursachende Schaden die motorischen Kerne in einem anderen Entwicklungszustand als die sensiblen getroffen haben könnte. Da die Entwicklung der sensiblen Leitungsbahnen früher erfolgt als die der motorischen..., scheint die Vermutung durchaus berechtigt, daß... die sensiblen und vegetativen Zentren in ihrer Entwicklung bereits fortgeschrittener und damit widerstandsfähiger sind als die Anlagen der motorischen Kerne."

Zu derselben Fragestellung schreiben WOLLENSAK, FLEISCHER-PETEPS und HÜVELS (1962): "ULLRICH äußerte die nicht unwidersprochene (FISCHEL) Ansicht, daß die sensiblen Hirnnervenbahnen früher zur Entwicklung kommen als die motorischen. Wesentlicher scheint uns die Erfahrung, daß die motorischen Anteile der Hirnnerven dem Rautenhirn entstammen, während die kaum betroffenen sensiblen Anteile im wesentlichen aus der Kopfnervalleiste hervorgehen, die unabhängig von der Neuralplatte angelegt wird. Es ist demnach verständlich, daß eine hauptsächlich das Rhombenzephalon betreffende Schädigung sich nicht in gleicher Weise auf die Neuralleiste auswirkt. Nähere Angaben sind einerseits deswegen, weil Detailkenntnisse über die Determination der Hirnnerven fehlen, zum anderen auch darum unmöglich, weil nicht zu entscheiden ist, ob bei diesen Fehlbildungen Nervengewebe primär nicht angelegt wird oder nach der Ausbildung zugrunde geht. Immerhin liegt die Vermutung nahe, daß ein sich derartig auswirkender Schaden innerhalb der ersten vier Wochen der Embryonalentwicklung manifest geworden sein muß... Gleichzeitig vorhandene Extremitätenmißbildungen sprechen nicht gegen diese Annahme. Nachdem man schon in der 5. - 6. Embryonalwoche eine deutliche Gliederung der Finger erkennen kann (BLECHSCHMIDT), dürfte die zu ihr führende Noxe früher zur Wirkung gekommen sein."

Ich habe diese wichtigen Passagen wörtlich übernommen, weil ich sie nicht kürzer und prägnanter hätte wiedergeben können.

Einige Autoren teilen die Meinung, daß der wahrscheinlichste Zeitpunkt einer intrauterinen Schädigung zwischen der 4. und 5. Embryonalwoche liegt: SPATZ, ULLRICH (1951), REED, GRANT (1957), DALLOZ (1963) und NEIMANN et al. (1965). DALLOZ und NEIMANN weisen dabei besonders auf eine Schädigung des Mesenchyms hin.

11.4. Schäden durch Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

Komplikationen während der Schwangerschaft oder unter der Geburt scheinen für die Entstehung des Krankheitsbildes keine Rolle zu spielen und geben auch keine konkreten Hinweise auf eine hierdurch bedingte Schädigung.

Hydramnion, d.h. abnorm hohe Fruchtwassermenge notieren WALLIS (1960) und GRAHAM (1964).

MERZ et al. (1967) und CASTROVIEJO et al. (1968) ziehen eine mögliche medikamentöse Schädigung des Feten in Betracht. MERZ weist darauf hin, daß in seinem Fall die Mutter während der Schwangerschaft Medikamente eingenommen hat, bei deren Applikation eine hohe Abortrate beobachtet wurde.

CASTROVIEJO brachte anamnestisch die Einnahme von Meclizine in Erfahrung. Dieses Antiemetikum hat bei Rattenfeten teratogene Wirkung (SHEPARD, 1973).

Das Kind wurde anoxämisch zur Welt gebracht (Nabelschnurprolaps und -umschlingung um den Hals) und reanimiert.

Thalidomid verursacht bei Einnahme in der Frühschwangerschaft nachgewiesenermaßen angeborene Hirnnervenlähmungen und Extremitätenmißbildungen, also ein klinisches Bild, das dem des Möbius-Syndroms exakt entspricht. Ich komme bei den Differentialdiagnosen darauf zurück. Auf eine genaue Medikamentenanamnese bezüglich der Schwangerschaft ist auch beim Möbius-Syndrom größter Wert zu legen.

DALLOZ, BOY et al. (1964) geben eine genaue Schilderung des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufes. Die extrem asthenische Mutter hatte Blutungen während der ersten 14 Tage, und erst im sechsten Monat bemerkte sie schwache Kindsbewegungen. Das Kind wurde mit einem Gewicht von 2200 g geboren,- das entspricht definitionsgemäß einer Frühgeburt -, und mußte reanimiert werden.

Frühgeburten sind auch von PROCOPOVICI (1897), BABONNEIS, HARVIER (1908), DALLOZ, NOCTON (1964) und TRIDON et al. (1971) beobachtet worden; TRIDON erwähnt in seinem Fall zusätzlich Atemnot und Reanimation.

ZIEHEN (1908), VAN BUSKIRK (1952) und NISENSEN et al. (1955) beschreiben komplikationslose Zangengeburt, UPJOHN (1957) zusätzlich blaue Asphyxie.

Über einen Fall mit postpartaler Zyanose berichten auch NEIMANN et al. (1965); bei ZARDINI (1966) wurde das Kind um 24 Tage (über den normalen Geburtstermin) übertragen, das Placentagewicht lag bei 350 g (normal 500 g).

ZURRO et al. (1973) berichten anamnestisch über epileptische Anfälle der Mutter während der Schwangerschaft.

In den anderen Arbeiten und meinen eigenen Fällen werden Schwangerschaft und Geburt als normal beschrieben, zumindest liegen außer in den angeführten Publikationen keine Hinweise auf Komplikationen vor.

12. Frage der Erbllichkeit beim Möbius-Syndrom

Von großer Bedeutung und von besonderem Interesse ist die Frage der Erbllichkeit beim Möbius-Syndrom. Kann das Krankheitsbild überhaupt vererbt werden und in welchem Erbmodus?

Oder tritt es immer spontan auf? Welche Antwort gibt man den Eltern in der genetischen Beratung, wenn bei einem Elternteil

selbst oder ihrem Kind oder einem näheren Verwandten ein Möbius-Syndrom diagnostiziert wurde?

Die meisten der Autoren, die überhaupt Wert auf genetische Aspekte legten, haben sich in ihren Publikationen mit einer knappen Darstellung der Familienanamnese, die häufig sehr unspezifisch erhoben wurde, begnügt. Recht häufig findet man bei ihnen auch Hinweise, daß die Eltern des Probanden nicht blutsverwandt waren. Leider haben sich sehr viele Autoren auch überhaupt nicht mit diesem Problem beschäftigt.

Eine kurze Familiengeschichte, die aber ausnahmslos das Auftreten weiterer Möbius-Fälle in der Aszendenz negiert und für den Genetiker als unzureichend zu betrachten ist, geben folgende Autoren: SCHAPRINGER (1889), BERNHARDT (1890), RECKEN (1891), KRIEG (1896), PROCOPOVICI (1897), SCHMIDT (1897), WARRINGTON (1897), LANGDON (1899), CABANES (1900), HEUBNER (1900), DECROLY (1902), VARIOT, ROY (1902), NEUENBORN (1904), BATTEN (1905), GIEKLICH (1905), KRETSCHMANN (1907), BABONNEIS, HARVIER (1908), ZIEMEN (1908), IWATA (1912), WELDE (1912), DE CASTRO (1913), SNOWBALL (1915), HAREN (1918), CADWALADER (1921), KIRBY (1923), VAN GELDER, WEYL (1928), BONAR, OWENS (1929), ALAJOUANINE et al. (1930), ALLEN (1951), DECOURT, PERREAU (1935), BALINT (1936), HENDERSON (1939), WALSH (1947), MURPHY, GERMAN (1949), VAN BUSKIRK (1951), MARNER (1951), STANSBURY (1952), BARRQUER-BORDAS et al. (1953), RICHARDS (1953), ROBERTSON (1955), EVANS (1955), DOMZAL et al. (1957), O'DONOHUE (1957), VAN ALLEN, BLODI (1960), RAGAZZINI et al. (1960), RICHTER (1960), WALLIS (1960), SOGG (1961), NEIMANN et al. (1965), PITNER et al. (1965), ZARDINI (1966), ZIMMERMANN (1966), MERZ et al. (1967), ANDREANI et al. (1968), KALVERBOER et al. (1970), SUMITSUJI et al. (1970), JORGENSEN (1971), PLEWINSKA et al. (1971), TRIDON et al. (1971), FEVE et al. (1972), GUTMAN et al. (1973), SUGARMAN et al. (1973), PIERSON et al. (1974).

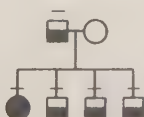
Eine genaue, detaillierte Familiengeschichte ist bei GÜTERMANN (1902), NEURATH (1907), FRY (1920), REED und GRANT (1957) und OLSON et al. (1970) beschrieben. Aus den anamnestisch erhobenen Daten geht eindeutig hervor, daß in der jeweiligen Familie keine weiteren Fälle mit Möbius-Syndrom oder Blutsverwandtschaft bekannt waren.

RUBINSTEIN und Mitarbeiter (1975) haben ein Mädchen mit Möbius-Syndrom, Kallmann-Syndrom und einer progressiven peripheren Neuropathie (M. Charcot-Marie-Tooth) beobachtet. Da bezüglich der Neuropathie ein autosomal dominanter Erbgang bekannt ist, haben die Autoren auch den Vater und die drei Brüder untersucht und bei allen die Neuropathie, jedoch kein Möbius-Syndrom gefunden.

Auf die genaue körperliche Untersuchung der Eltern und Geschwister sollte größter Wert gelegt werden, um nicht eventuell weitere Fälle mit leichter Ausprägung des Möbius-Syndroms zu übersehen.

Ich habe zu RUBINSTEIN's Fall einen Stammbaum angelegt und die ärztlich untersuchten Familienmitglieder durch einen Querstrich gekennzeichnet.

nach Rubinstein et al. (1975)



● Möbius-Syndrom, Kallmann-Syndrom und Morbus Charcot-Marie-Tooth

■ Morbus Charcot-Marie-Tooth

Diese Kennzeichnung findet man auch bei allen anderen Stammbäumen, die ich größtenteils selbst nach anamnестischen Angaben der Autoren angefertigt habe. Ein kleines schwarzes Dreieck bedeutet Fehlgeburt, und bei den mit einem Karo gekennzeichneten Personen ist das Geschlecht unbekannt. In Stammbäumen, in denen Blutsverwandtschaft vorkommt, sind die entsprechenden Abschnitte durch verstärkte bzw. Doppelstriche deutlich hervorgehoben.

Der Fragesteller, der um genetische Beratung bittet, ist, - sofern bekannt -, durch einen Pfeil kenntlich gemacht.

In insgesamt vier Veröffentlichungen sind angeborene Mißbildungen, die in Assoziation mit Hirnnervenlähmungen beim Möbius-Syndrom als wichtige Symptome auftreten, beobachtet worden.

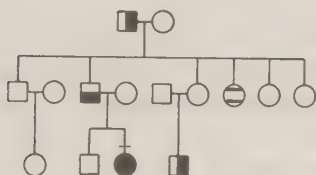
Bei LENNON (1910; cit. nach HARRISON und PARKER, 1960) findet man "a family history of associated congenital defects".

FRY (1918) gibt in der Familienanamnese seines Patienten an, daß bei allen Mitgliedern der mütterlichen Familie Syndaktylie der 2. und 3. Zehe auffiel. Der Vater mütterlicherseits hatte von Geburt an einen "verwelkten" Arm und zwei Brüder der Mutter angeborene Deformitäten. Genauere Angaben liegen nicht vor.

Der Vater des kleinen Jungen bei SOGG (1961) hatte eine angeborene Hypoplasie des linken Armes.

WOLLENSAK und Mitarbeiter (1962) haben bei einem ihrer Fälle eine genaue Familiengeschichte erhoben und einen Stammbaum aufgezeichnet. Der Vater des Kindes mit Möbius-Syndrom zeigt einen Strabismus convergens alternans, der Großvater väterlicherseits eine rudimentäre Verdoppelung des Kleinzehenstrahles beiderseits und das Kind einer Schwester des Vaters die gleiche Veränderung an beiden Händen und Füßen. Eine weitere Schwester des Vaters hat ein angeboren verkürztes Bein (keine Hüftgelenksluxation).

Wollensak et al. (1962)



- Verdopplung des Kleinfinger- bzw. Klein-
zehenstrahles
- Strabismus convergens alternans
- Angeboren verkürztes Bein
- Möbius-Syndrom

1-2

Für die Genetik des Möbius-Syndroms sind die genannten Fälle nicht so bedeutsam, weil auch hier jeweils das Möbius-Syndrom nur einmal in der Familie vorkommt. Tatsächlich treten die weitaus meisten Fälle dieses seltenen Krankheitsbildes spontan auf. Man denkt dabei an eine frühembryonale Schädigung mit unbekanntem Agens.

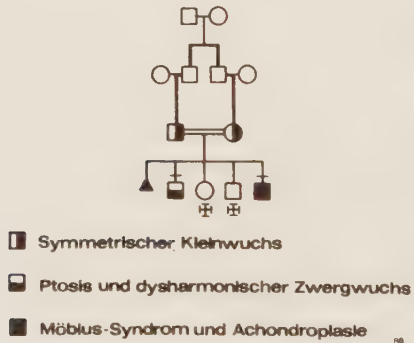
Leider ist in diesen spontan auftretenden Fällen meistens die Familienanamnese unzureichend erhoben worden, wie sich bei genauester Durchsicht der Literatur ergab. Stammbäume und Untersuchungsberichte weiterer Familienmitglieder liegen nur in Ausnahmen vor. Auf dieser Basis ist es fast unmöglich, konkrete Aussagen zur Genetik zu machen.

Bevor ich die wenigen Fälle aus der Literatur mit familiär gehäuftem Auftreten von Möbius-Syndrom im einzelnen vorstelle, möchte ich auf einige Fälle hinweisen, in denen die Eltern

blutsverwandt waren: BEETZ (1913), CADWALADER (1922), HARRISON und PARKER (1960), TRIDON et al. (1971) und BATTIN (1974). Bei TRIDON waren die Eltern Geschwister.

BATTIN (1974) beschreibt einen Jungen mit Möbius-Syndrom und Achondroplasie. Sein Bruder wurde ebenfalls untersucht (Ptosis und dysharmonischer Kleinwuchs); bei ihm sind also auch gewisse Anzeichen für Chondrodystrophie vorhanden. Auch die Eltern sind kleinwüchsiger, ihre Väter Brüder.

nach Battin (1974)



In dieser Publikation wird wie in den folgenden in einer Familie das Auftreten von Möbius-Syndrom und angeborenen isolierten Hirnnervenlähmungen nebeneinander beschrieben.

Das Ehepaar REISNER (1944) beobachtete eine Patientin mit Möbius-Syndrom und stellte bei der Mutter anamnestisch und anhand von Fotos eine angeborene doppelseitige Facialislähmung und leichte Progenie (wie auch bei der Tochter) fest. Die Autoren nehmen einen dominanten Erbgang an, obwohl bei der Mutter definitionsgemäß kein Möbius-Syndrom vorliegt. Leider wurde die Mutter nicht ärztlich untersucht.

nach Reisner (1944)



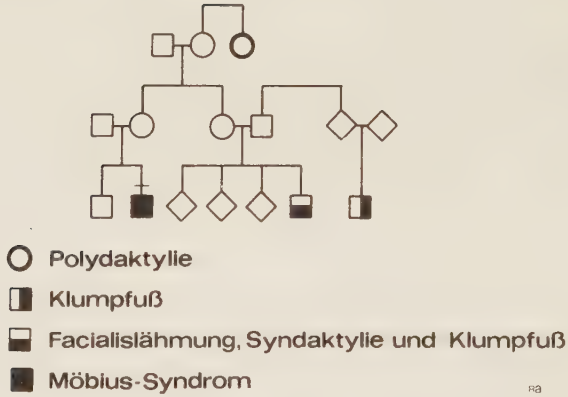
● Möbius-Syndrom und Progenie

○ Angeborene doppelseitige Facialislähmung und Progenie

RS

HELLSTRÖM (1949) macht bei einem Fall mit Möbius-Syndrom folgende Angaben zur Familie: Ein Vetter mütterlicherseits hatte Amimie, Sprachstörungen, Syndaktylie und Klumpfuß beiderseits. Dieser Vetter hatte seinerseits einen Vetter väterlicherseits mit Klumpfuß. Eine Tante der Mutter zeigte Polydaktylie. Zur Verdeutlichung habe ich auch hier einen Stammbaum gezeichnet.

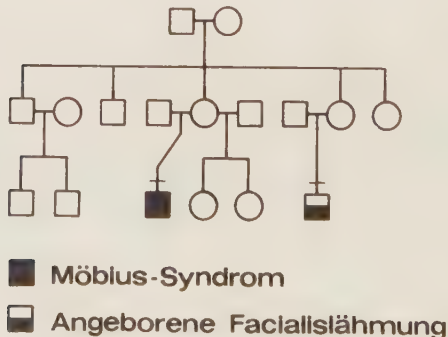
nach Hellström (1949)



RA

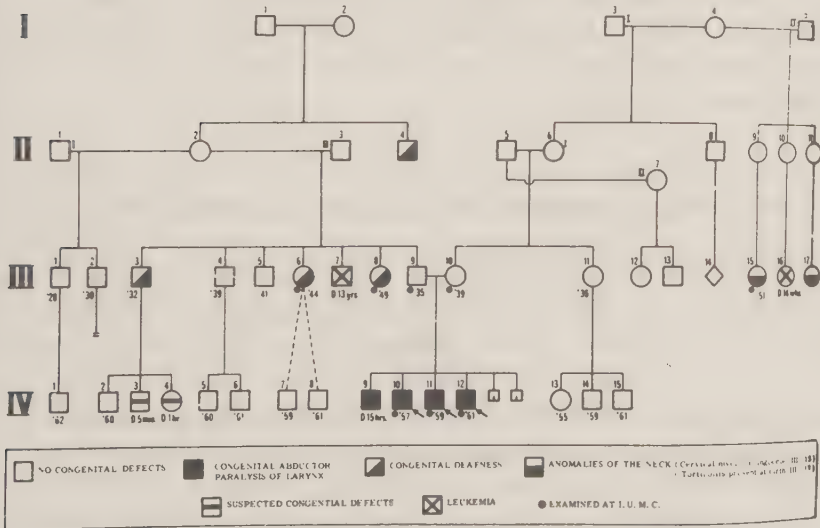
HARRISON und PARKER (1960) berichten über einen Jungen mit Möbius-Syndrom, dessen Vetter ebenfalls von ihnen untersucht wurde und eine angeborene doppelseitige Facialislähmung zeigt. Die Autoren haben einen Stammbaum beigefügt.

Harrison und Parker (1960)



RA

PLOTT (1964) stellt drei Brüder mit angeborener Lähmung des Stimmlippenabduktors, des M. cricoarytenoideus posterior (Posticus) vor. Einer von ihnen zeigt außerdem angeborene linksseitige Abducenslähmung, Taubheit des rechten Ohres, Intelligenzminderung und motorische Spätentwicklung. Hier handelt es sich per definitionem um ein Möbius-Syndrom. Ein weiterer Bruder wurde mit Stridor geboren und starb wenig später; auch hier hat wahrscheinlich eine Posticuslähmung vorgelegen. Der Autor hat einen umfassenden Stammbaum angefertigt.



PLOTT (1964)

Auch PITNER und Mitarbeiter (1965) vertreten die Meinung, es könne sich in diesem Falle um eine Variante des Möbius-Syndroms handeln.

MCKUSIK hat die Veröffentlichung von PLOTT als möglicherweise x-chromosomal rezessiv vererbte Posticuslähmung angegeben (Nr. 30.885).

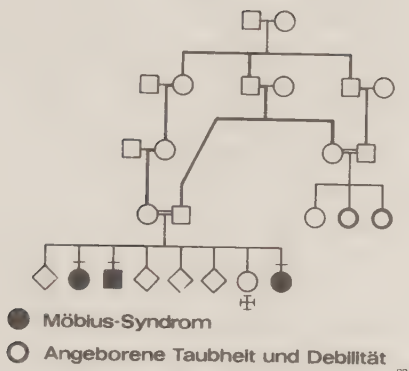
Im Anschluß hieran möchte ich die Publikationen mit familiär gehäuften Auftreten von Möbius-Syndrom vorstellen und diskutieren.

GAZEPPY (cit. nach KUNN, 1895) hat 1894 bei zwei Geschwistern Möbius-Syndrom diagnostiziert. Leider fand ich bei KUNN keine Angabe einer detaillierten Familienanamnese, sondern nur den Hinweis, die Kinder der Geschwister väterlicherseits zeigten dieselbe Anomalie. Offensichtlich sind diese nicht untersucht worden. Somit steht die Diagnose Möbius-Syndrom lediglich bei zwei Geschwistern fest.

Auch THOMAS (1898) stellt zwei Brüder mit Möbius-Syndrom vor. Beide haben angeborene Facialis- und Acusticuslähmung.

BEEZ (1913) beschreibt in einer sehr eingehenden Arbeit drei Geschwister mit Möbius-Syndrom. Die Eltern sind blutsverwandt (der Großvater väterlicherseits und die Urgroßmutter mütterlicherseits waren Geschwister). Die Familiengeschichte ist sehr gründlich erhoben worden: "Die Schwester des Vaters unserer Patienten ist mit einem Geschwisterkind verheiratet (die Väter waren Brüder); aus dieser Ehe stammen drei Töchter, die älteste davon soll gesund sein, während die beiden jüngeren... von klein auf fast taubstumm und schwach begabt sein sollen. Die Geschwister der Eltern unserer Kranken sollen gesund sein, das gleiche soll der Fall gewesen sein bei den Großeltern beiderseits, die an interkurrenten Krankheiten gestorben seien." Aus diesen Angaben konnte ich einen Stammbaum aufstellen.

nach Beetz (1913)

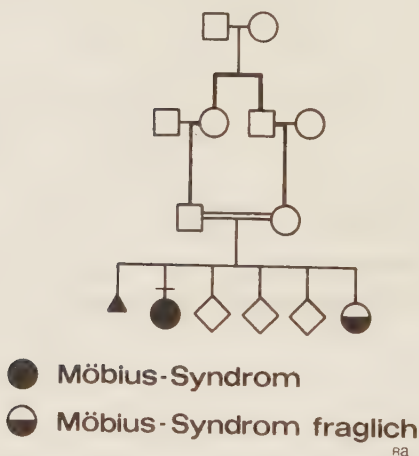


BEETZ selbst macht keine Aussagen zur Vererbung des Krankheitsbildes, aber bei Blutsverwandtschaft und einer derartigen Häufung des Möbius-Syndroms unter Geschwistern könnte in diesem Fall durchaus ein rezessiver Erbgang vorliegen, wie auch HARRISON und PARKER (1960) vermuten.

CADWALADER demonstriert ein Mädchen mit Möbius-Syndrom aus einer Blutsverwandtenehe; die Eltern sind Vetter und Cousine ersten Grades. Aus der Familienanamnese ist zu ersehen, daß drei Geschwister gesund sind und ein weiteres genau dieselben Symptome wie die kleine Patientin zeigt. Leider hat der Autor dieses zweite Kind nicht ärztlich untersucht, so daß man hier keine zweifelsfreie Aussage treffen kann.

Da möglicherweise Parallelen zur Arbeit von BEETZ (1913) vorliegen, plädieren HARRISON und PARKER (1960) auch hier für einen möglichen rezessiven Erbgang.

nach Cadwalader (1922)

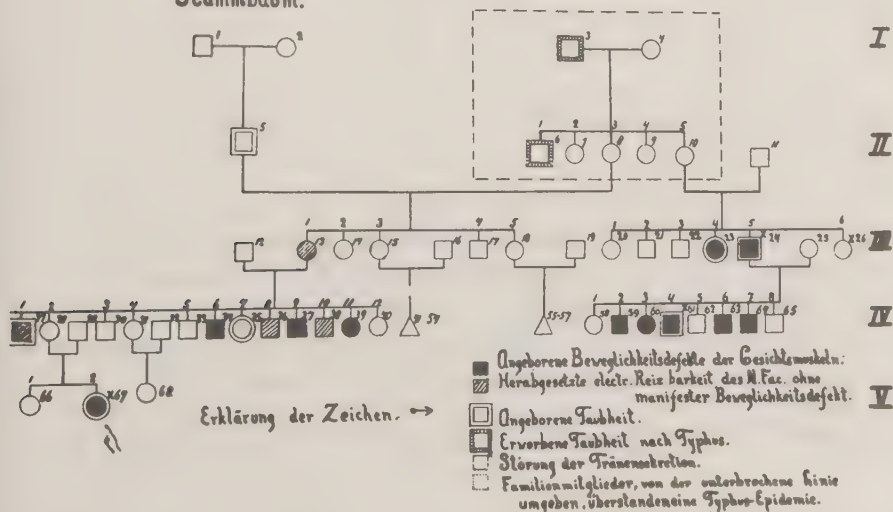


FORTANIER und SPEIJER (1935) haben den Stammbaum einer Familie mit angeborenen Lähmungen von Hirnnerven über fünf Generationen verfolgt und, soweit möglich, alle Mitglieder untersucht. Sie konnten in vier Generationen angeborene Hirnnervenlähmungen feststellen, die in den meisten Fällen isoliert auftreten. Insgesamt finden sich bei sieben Patienten angeborene Beweglichkeitsdefekte der Gesichtsmuskeln und bei vier weiteren herabgesetzte elektrische Reizbarkeit des Nervus facialis ohne manifesten Beweglichkeitsdefekt. Drei Personen zeigen angeborene Taubheit, einer davon zusätzlich herabgesetzte elektrische Reizbarkeit des Facialis. Ein weiteres Familienmitglied hat beiderseits deutlich verminderte Tränensekretion ohne sonstige Anomalien. Vier Personen schließlich

bieten die Kombination von Gesichtslähmung und Taubheit im Sinne eines Möbius-Syndroms, und zwei davon haben zusätzlich deutlich verminderte Tränensekretion. Die Verwandtschaftsverhältnisse gehen eindeutig aus dem Stammbaum hervor.

Zum Erbmodus schreiben FORTANIER und SPEIJER (1935) selbst: "Schon beim Betrachten des Stammbaumes stellt sich heraus, daß der rezessiv erbliche Verlauf dieser Krankheit als sehr unwahrscheinlich aufzufassen ist... Bei eingehender Betrachtung des Stammbaumes leuchtet natürlich ein, daß von einem unregelmäßigen Dominieren nicht die Rede sein kann. Wir glauben aber die Daten aus dem Stammbaum am besten erläutern zu können, wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, daß wir es mit einer unregelmäßigen Dominanz zu tun haben." Weiter erklären die Autoren: "...muß man annehmen, daß das Manifestwerden des dominanten Faktors als abhängig von anderen Erbfaktoren zu betrachten ist. Auf diese Weise ist es denkbar, daß in aszendenten Generationen der dominante Faktor latent vorhanden ist und durch eine bestimmte Genenkonstellation zu einer manifesten Äußerung aktiviert werden kann." Den Stammbaum aus dieser interessanten Publikation füge ich an.

Stammbaum.



HICKS (1943) publizierte eine Beobachtung von Möbius-Syndrom bei Mutter und Sohn. Beide sind gründlich untersucht worden.

Eine genaue Familienanamnese darüber hinaus und ein Stammbaum liegen im Text leider nicht vor. HICKS selbst vermutet, wie später auch HARRISON und PARKER (1960), einen dominanten Erbgang.

nach Hicks (1943)

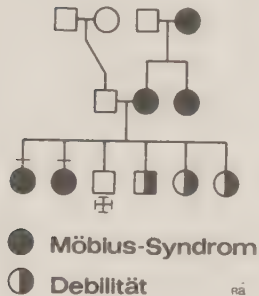


■ Möbius-Syndrom

RA

PAPST und ESSLEN (1960) stellen zwei Schwestern mit Möbius-Syndrom vor. Zur Familienanamnese schreiben die Autoren: "... Mutter und Großmutter mütterlicherseits leiden an einer beidseitigen Ptosis und einer Bewegungseinschränkung beider Augen. Eine Schwester, ein Bruder sowie der Vater und Großvater mütterlicherseits sind gesund."

Papst und Esslen (1960)



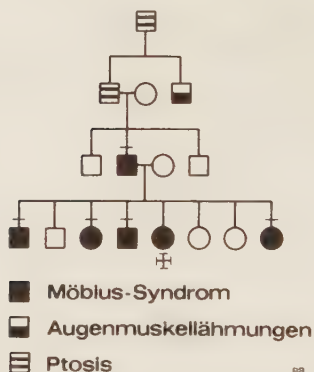
Außer den zwei Schwestern sind keine weiteren Familienmitglieder ärztlich untersucht worden, zumindest liegen in der Arbeit von PAPST und ESSLEN keine weiteren Befundberichte vor. Da aber beide Schwestern in ihrer Eigenanamnese angeborene Ptosis und Bewegungseinschränkung beider Augen angeben und die weiteren im Stammbaum gekennzeichneten Personen dieselben Symptome bieten sollen, haben die Autoren bei diesen Familienmitgliedern ebenso ein Möbius-Syndrom angenommen. Die Schwestern mit Möbius-Syndrom zeigen hochgradige Debilität wie ihre drei lebenden Geschwister.

PAPST und ESSLEN machen keine Aussagen zum Erbmodus. Leider sind nicht alle Familienangehörigen, bei denen ein Möbius-Syndrom diagnostiziert wurde, ärztlich untersucht worden. Eine definitive Aufklärung des Erbganges ist daher auch in diesem Fall nicht möglich.

Wenn zweifelsfrei auch in der elterlichen und großelterlichen Generation in direkter Linie Möbius-Syndrom vorhanden wäre, läge ein dominanter Erbgang vor.

Eine sehr interessante und gut fundierte Arbeit wurde von KRÜGER und FRIEDRICH (1963) publiziert. Der Stammbaum erlaubt einen Überblick über drei Generationen.

Krüger und Friedrich . (1963)



Die Familiengeschichte beruht auf Angaben des Vaters; Blutsverwandschaft ist nicht bekannt. Seine Frau und ihre Familie leide nicht an Augenkrankheiten. Sein Vater habe Ptosis gehabt, sein Onkel Augenmuskellähmungen. Drei Kinder seien gesund, eine Tochter im Alter von drei Monaten gestorben. Sie habe von Geburt an dieselbe Symptomatik wie die anderen Familienmitglieder geboten: "stark herabhängende Augenlider." Alle schulpflichtigen Kinder besuchten Hilfs- oder Sonderschulen.

Der Vater und seine vier kranken Kinder wurden gründlich untersucht, teilweise liegen EMG- und Biopsiebefunde vor.

Alle fünf Patienten zeigen leichte Facialis paresen, mimische Schwäche und Augenmuskellähmungen, in der Regel eine fast komplette Ophthalmoplegia externa. Auffällig sind weiterhin hoher Gaumen, Intelligenzdefekte, Nystagmus und Linsenanomalien (Lentiglobus posterior).

In dieser wirklich guten Dokumentation kann man bei nachgewiesenem Möbius-Syndrom in fünf Fällen (Vater und vier Kinder) und anamnestisch ermittelten Augenmuskellähmungen bei einem Großonkel durchaus einen dominanten Erbgang annehmen.

KRÜGER und FRIEDRICH nehmen selbst Stellung zur Frage der Genetik: "In der Familie M. liegen in drei Generationen kongenitale stationäre Ptosis und Motilitätsstörungen der Augen unterschiedlicher Ausprägung mit dominantem Erbgang vor... Überblicken wir die Befunde unserer Patienten, so glauben wir berechtigt zu sein, sie in die Gruppe der kongenitalen oculofacialen Paresen einordnen zu dürfen... Das Krankheitsbild gehört somit zum Möbius-Syndrom..."

HURWITZ und Mitarbeiter (1968) stellen einen 15-jährigen Jungen und seine 11-jährige Schwester vor. Beide waren unmittelbar nach Geburt schlaff (Amyotonia congenita) und haben Möbius-Syndrom. Die Eltern sind gesund und nicht blutsverwandt.

nach Hurwitz et al. (1968)



**Möbius-Syndrom und Amyotonia
congenita**

RA

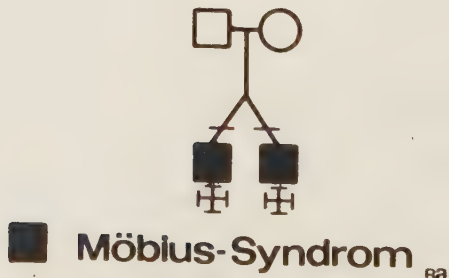
Weitere Angaben über die Familie fehlen; man kann sich daher keinen umfassenden Überblick verschaffen und keine Rückschlüsse auf die Art der Vererbung in dieser Familie ziehen.

Das trifft leider auch bei der Arbeit von HANISSIAN et al. (1970) zu. Die Autoren berichten über die Sektionsbefunde von neugeborenen männlichen Zwillingen. Der eine war unmittelbar nach Geburt durch Fruchtwasseraspiration zu Tode gekommen, der andere war nach einem Monat ebenfalls an Aspiration gestorben. Beide zeigen hauptsächlich hypoplastische oder fehlende Hirnnerven im Sinne eines Möbius-Syndroms.

Die 15-jährige Mutter ist ledig und gesund. Nähere Angaben liegen nicht vor.

In der Publikation ist nicht mitgeteilt, ob es sich um eineiige oder zweieiige Zwillinge handelt.

nach Hanissian et al. (1970)



Ich habe nun in einzelnen dargestellt, welche genetisch interessanten Einzelbefunde in der Literatur beschrieben sind.

Grundsätzlich geht daraus hervor, daß die weitaus meisten Fälle von Möbius-Syndrom spontan auftreten, ohne daß jemals vorher in der Familie ähnliche Symptome beobachtet wurden.

Essentielle Voraussetzung für das Zustandekommen einer eindeutigen Aussage zur Genetik eines Krankheitsbildes ist die ausführliche Erhebung der Familiengeschichte. Dabei genügt es nicht, einfach nach Erbkrankheiten zu fragen, sondern man muß den Patienten mit der Symptomatik und allen ihren Variationsmöglichkeiten vertraut machen und immer wieder nachfragen.

Häufig werden wichtige Details erst im weiteren Verlauf des Gespräches zwischen Arzt und Patient vom Patienten zur Sprache gebracht und keineswegs spontan.

Die Angaben über das einzelne Familienmitglied müssen so klar umrissen sein, daß man einen Stammbaum entwerfen kann. Der Stammbaum trägt entscheidend dazu bei, daß überhaupt genetische Komponenten sichtbar und beurteilbar werden.

Am günstigsten ist es natürlich, wenn die Möglichkeit besteht, alle Kranken oder zumindest die näheren Verwandten für eine ärztliche Untersuchung zu gewinnen. Der fachärztliche Befund beinhaltet eine objektive Beurteilung und stellt das brauchbarste Kriterium für eine effiziente genetische Beratung dar. Nur die ärztliche Untersuchung garantiert eine richtige Einstufung der kranken Patienten im Stammbaum und gewährleistet somit eine brauchbare Aussage zur Genetik.

Die meisten Autoren, die sich mit dem Möbius-Syndrom beschäftigt haben, erfüllen diese Voraussetzung nicht, sondern begnügen sich mit unzureichenden Angaben zur Familie. Das macht Aussagen meinerseits zum Erbgang bei diesem Krankheitsbild sehr schwierig.

Mit Sicherheit tritt der überwiegende Teil der Fälle bei diesem seltenen Krankheitsbild spontan auf, ohne Hinweise

in der Aszendenz. Daher vertreten einige Autoren die Meinung, daß Erbllichkeit trotz gelegentlichen Beschreibungen mit familiär gehäuften Auftreten keine Rolle zu spielen scheine: BONAR, OWENS (1929), DECOURT, PERREAU (1935), STANSBURY (1952), ROBERTSON (1953), EVANS (1955) und REED und GRANT (1957).

Dennoch muß man größten Wert darauf legen, die wenigen Beobachtungen, die Hinweise auf Erbllichkeit geben können, darzustellen und zu diskutieren.

GAZEPY (1894, cit. nach KUNN), THOMAS (1898), HURWITZ et al. (1968) und HANISSIAN et al. (1970) haben Geschwister mit Möbius-Syndrom beschrieben. Ihre Angaben reichen zu einer Erbllichkeitsforschung nicht aus.

CADWALADER (1922) demonstriert ein Mädchen mit Möbius-Syndrom aus einer Blutsverwandtenehe und weist darauf hin, daß eine Schwester dieselben Symptome biete. Da dieses Kind jedoch nicht untersucht ist, fühle ich mich nicht in der Lage, eine Aussage zur Genetik zu wagen. CADWALADER selbst und HARRISON und PARKER (1960) nehmen einen rezessiven Erbgang an.

In der eingehenden Arbeit von BEETZ (1913), - ich konnte aus den Angaben zur Familie einen Stammbaum zeichnen -, sind die drei Geschwister mit Möbius-Syndrom genauestens untersucht. Blutsverwandtschaft ist in der Familie nachgewiesen. Hier könnte rezessive Vererbung vorliegen.

Als Beispiele für dominanten Erbgang könnten die Fälle von HICKS (1943), PAPST und ESSLEN (1960) und KRÜGER und FRIEDRICH (1963) angeführt werden. HICKS sah die Krankheit bei Mutter und Sohn, verzichtete jedoch auf eine genaue Familiengeschichte.

PAPST und ESSLEN (1960) veröffentlichten einen Stammbaum mit Kranken in drei Generationen. Leider wurden nur zwei Schwestern aus der letzten Generation einer ärztlichen Untersuchung zugeführt.

KRÜGER und FRIEDRICH (1963) haben in einer gut fundierten Arbeit einen Vater und vier seiner Kinder untersucht und einen Stammbaum aufgestellt. Der Großvater und ein Großonkel sollen ebenfalls Ptosis bzw. Augenmuskellähmungen gehabt haben.

Hier kann man, - wie die Autoren selbst -, mit großer Sicherheit Dominanz annehmen.

Auch FORTANIER und SPEIJER (1935) liefern eine exakte Arbeit mit einem umfassenden Stammbaum und genauer Untersuchung aller Familienmitglieder.

Der Erbmodus ist hier etwas schwierig zu ermitteln; die Autoren glauben, ihn am ehesten mit dem Begriff der unregelmäßigen Dominanz umschreiben zu können, sind jedoch nicht in der Lage, eine genaue Definition zu geben.

Zusammenfassend sind 25 Patienten aus 10 Familien beschrieben, bei denen eine familiäre Häufung des Möbius-Syndroms auftritt.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Möbius-Patienten, die in dieser Arbeit erfaßt sind (insgesamt 206), liegt bei 12,2 % der Patienten familiäre Häufung des Krankheitsbildes vor.

Aus diesen wenigen Publikationen, die Aussagen zur Erbllichkeit ermöglichen, geht hervor, daß offensichtlich kein einheitlicher Erbgang vorliegt. Da aber familiäres Auftreten von Möbius-Syndrom in den genannten Arbeiten beschrieben wurde, kann man sich dieser wichtigen Fragestellung nicht einfach entziehen mit der Behauptung, trotz gelegentlicher Beschreibungen mit familiär gehäuften Auftreten spiele die Erbllichkeit keine Rolle. Ganz im Gegenteil sollte es jeder Untersucher als seine vordringliche Aufgabe bei neuen Beobachtungen von Möbius-Syndrom betrachten, zur weiteren genetischen Erforschung dieses seltenen Krankheitsbildes beizutragen.

Am Schluß dieses Kapitels möchte ich ausdrücklich darauf hinweisen, daß die Beobachtungen von Möbius-Syndrom mit familiärer Häufung der Definition des Krankheitsbildes in jeder Beziehung entsprechen. Es handelt sich daher bei den erblichen Fällen auch nicht um eine besondere Variante des Krankheitsbildes, die aufgrund bestimmter Kriterien eindeutig von dem spontan auftretenden Möbius-Syndrom abgrenzbar sein müßte.

Professor W. LENZ vom Institut für Humangenetik der Universität Münster, mit dem uns eine sehr konstruktive Zusammenarbeit verbindet, teilte uns auf unsere Frage in brieflicher Korrespondenz mit: "Ich vermute, daß alle mit Muskelaplasie und Gliedmaßenfehlbildungen verbundenen Fälle von Möbius-Syndrom primär mesenchymale Störungen, also nicht Kernaplasien sind. Daneben gibt es jedoch wohl auch primär neurogene Möbius-Fälle, nur die letzteren scheinen gelegentlich familiär beobachtet worden zu sein."

Tatsächlich wurden in den meisten Publikationen mit familiären Möbius-Fällen keine Extremitätenmißbildungen, Muskelaplasien und -hypoplasien beobachtet, z.B. bei FORTANIER und SPEIJER (1935), PAPST und ESSLEN (1960), KRÜGER und FRIEDRICH (1963) und PLOTT (1964).

Andererseits beschreiben HURWITZ et al. (1968) zwei Geschwister mit Möbius-Syndrom, von denen eines (♂, 15 Jahre) an allgemeiner Muskelhypotonie leidet.

In insgesamt vier weiteren Publikationen, die über familiär gehäuftes Vorkommen von Möbius-Syndrom berichten, sind eindeutig mesenchymale Störungen beschrieben.

GAZEPY (1894) berichtet über zwei Geschwister mit Möbius-Syndrom; bei beiden sind Extremitätenmißbildungen im Sinne einer Brachydaktylie der Finger und Syndaktylie der Zehen vorhanden. Bei dem männlichen Patienten (25 Jahre) scheint außerdem eine Parese des Musculus sphincter vesicae vorzuliegen.

BEETZ (1913) beobachtete drei Geschwister mit Möbius-Syndrom aus einer Ehe zwischen Blutsverwandten. Eine Schwester (21 Jahre) zeigt Mamillenhypoplasie rechts, eine weitere Schwester (7 Jahre) allgemeine angeborene Muskelhypotonie, und der Bruder (20 Jahre) bietet ausgeprägte Muskelaplasien und -hypoplasien (siehe Tabelle). Alle Geschwister sind dement.

HICKS (1943) beschreibt Möbius-Syndrom bei Mutter und Sohn. Während die Mutter keine Extremitätenmißbildungen aufweist, hat der Sohn eine Poly-Syndaktylie beiderseits.

HANISSIAN und Mitarbeiter (1970) haben neugeborene männliche Zwillinge sezirt mit Möbius-Syndrom und Arthrogryposis aller Gelenke. Einer davon zeigt kurze Finger in Beugekontraktur (Klinodaktylie) und eine Hypoplasie des Pectoralis und Sternocleidomastoideus links und der linken Zungenhälfte.

Von diesen Beobachtungen ausgehend, kann ich die Vermutung von Professor LENZ nicht uneingeschränkt teilen. Ich möchte die Hypothese jedoch auch nicht ohne weiteres ablehnen, da insgesamt zu wenige Beobachtungen von Möbius-Familien publiziert sind, um eine eindeutige Aussage in dieser Hinsicht zu machen.

Ich hoffe, daß zukünftig die Patienten mit Möbius-Syndrom einer detaillierten genetischen Untersuchung zugeführt werden, damit alle offenstehenden Fragen bezüglich der Vererbung und des Erbganges bei diesem Krankheitsbild geklärt werden können.

13. Schluss

13.1. Differentialdiagnosen zum Möbius-Syndrom

Zum Abschluß der Arbeit möchte ich noch einmal auf die Schwierigkeiten in der Diagnostik beim Möbius-Syndrom hinweisen. Unter dem Begriff Möbius-Syndrom versteht man definitionsgemäß kombinierte, angeborene, nicht fortschreitende Hirnnervenlähmungen, Extremitätenmißbildungen und andere Anomalien.

Schon diese Definition ermöglicht die Abgrenzung gegenüber einigen wichtigen Krankheitsbildern. Nachdem alle Formen erworbener Hirnnervenlähmungen anamnestisch ausgeschlossen sind, müssen alle angeborenen isolierten Hirnnervenlähmungen differentialdiagnostisch abgetrennt werden.

Bei den meisten Fällen mit angeborenen isolierten Lähmungen von Kopfnerven ist ebenso wie beim Möbius-Syndrom die Ursache, die schädigende Noxe unbekannt; es handelt sich sozusagen um "idiopathische" Formen. Teilweise sind solche Formen, wie z.B. in der Arbeit von PIERRE et al. (1960), die angeborene Facialisdiplegie beschreiben, auch fälschlich als Möbius-Syndrom publiziert worden.

Weitere Fälle von angeborener isolierter Facialislähmung beschreiben: SCHULTZE (1892), BERNHARDT (1894; 1897; 1901), NONNE (1898), COMBY (1901; drei Fälle), KÜSTER (1902; zwei Fälle), TAYLOR (1902), SOUQUES (1903), ROBERT (1907), FRY (1920), MISCHÉL (1925), TRAUTMANN (1925/26), ITERSÖN (1935), CORA ELISEHT (1940) und VAN DER WEIL (1957). Einige der Patienten zeigen zusätzlich weitere Mißbildungen, z.B. Ohrmuscheldysplasie.

Auch die isolierten Lähmungen aller anderen Hirnnerven fallen nicht unter den Begriff des Möbius-Syndroms. Ich möchte einige Beispiele nennen.

CRISP (1918) und PHILLIPS et al. (1932) beobachteten angeborene Abducenslähmung, FANCONI (1924) und HOLMES (1956) weitere Fälle mit angeborenen Augenmuskellähmungen. KAYSER (1921) notierte sensible Trigeminalslähmung der Augenregion, fehlende Tränensekretion und Saug- und Schluckstörungen.

Bei manchen Formen angeborener Hirnnervenlähmungen sind exogene Noxen bekannt bzw. in der Diskussion.

Als mechanisch-traumatische Ursache der "angeborenen" Facialislähmung kommt die Geburtszange, die Forceps, in Betracht, die den peripheren Facialisstamm meistens an seiner Aufzweigungsstelle in der Glandula parotis schädigt. Eine Forceps-schädigung ist relativ selten und in der Regel einseitig. Die Lähmungserscheinungen bilden sich schon nach kurzer Zeit zurück und können vollständig verschwinden im Sinne einer restitutio ad integrum. Zwei Fälle mit doppelseitiger Druckschädigung des Facialis durch die Geburtszange sind von SEELIG-MÜLLER (cit. nach Möbius) und EDGEMORTH (1894) publiziert worden.

Eine Schädigung von Hirnnerven durch Pharmaka ist am Beispiel der Thalidomidkatastrophe nachgewiesen. Die Schädigung durch Thalidomid tritt ziemlich sicher am 35.-45. Tage nach der letzten Regel ein, also in der entscheidenden Determinationsperiode für die motorischen Hirnnervenkerne und auch die Extremitätenanlagen.

Das klinische Bild der Thalidomidembryopathie ist vom Möbius-Syndrom ohne die entsprechende Schwangerschaftsanamnese nicht zu unterscheiden. Daher sollte man großen Wert darauf legen, beim Möbius-Syndrom eine möglichst genaue Medikamentenanamnese für den gesamten Schwangerschaftsverlauf zu erheben.

LENZ (1961) vermutete als erster, daß Thalidomideinnahme der Mutter die Ursache der sich häufenden schweren Mißbil-

dungen bei Neugeborenen war, und schilderte 1966 in seiner Arbeit "Malformations caused by drugs in pregnancy" die typische Möbius-ähnliche Symptomatik.

KLEINSASSER und SCHLOTHANE überblicken in einer umfangreichen Arbeit (1962, nicht publiziert), die sie 1964 in kurzer Fassung veröffentlicht haben, 70 Fälle von Kindern mit angeborenen Mißbildungen, deren Mütter während der Schwangerschaft Thalidomid genommen hatten. 17 dieser Kinder zeigen eine eindeutige Möbius-Symptomatik, d.h. man findet definitionsgemäß Kombinationen von angeborenen Hirnnervenlähmungen, verbunden mit anderen Mißbildungen an Kopf und Extremitäten. Alle 17 Kinder weisen eine doppelseitige Abducenslähmung und Mikrotie unterschiedlich schwerer Ausprägung auf; 13 haben einseitige, vier doppelseitige Facialislähmung. Taubheit bzw. Schwerhörigkeit (Nervus cochlearis) liegen insgesamt 11-mal vor. Alle anderen Mißbildungen zähle ich nicht im einzelnen auf.

Die kombinierten Hirnnervenlähmungen im Rahmen der Thalidomidembryopathie sind nach MIEHLKE und PARTSCH benannt (Miehlke-Partsch-Syndrom). Die Autoren haben 1963 13 Patienten vorgestellt, von denen 9 kombinierte Hirnnervenlähmungen zeigen. D'AVIGNON und BARR (1964), NESSEL und SUWELACK (1967) und ELSAHY (1973) schließen sich mit weiteren Fallbeschreibungen an.

CASTROVIEJO und Mitarbeiter (1968) konnten bei einem Fall von Möbius-Syndrom anamnestisch in Erfahrung bringen, daß wiederholtes Erbrechen und Kraftlosigkeit der Mutter während der Schwangerschaft zur Einnahme von Meclizine führte.

Meclizine ist ein Antiemetikum, das bei Rattenfeten teratogene Wirkungen hat (SHEPARD, 1973). Bei den Tieren ist das Auftreten von Gaumenspalten, Mikrognathie, Mikrostomie und Verschmelzung von Zunge und Gaumen beobachtet worden. Vielleicht kann man auch in diesem Fall eine medikamentöse Noxe diskutieren.

Obwohl MINOR (1897) ebenso wie MÜBIUS (1888) den Alkohol als Giftstoff, als exogene Noxe heranzieht, ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß Alkohol in Verbindung mit Möbius-Syndrom eine Rolle spielt. Allerdings ist Alkoholgenuß der Mutter während der Schwangerschaft neueren Erkenntnissen entsprechend als teratogenes Agens nicht mehr sicher auszuschließen.

Auch Infektionskrankheiten als exogene Noxen wie Lues, Tuberkulose und andere müssen ausgeschlossen werden. ECKERT (1910) beschreibt ein Kind mit angeborener Abducens-, Facialis- und Schlucklähmung, kombiniert mit stark positiver Wassermann-Reaktion, Pupillenstarre und Periorbitis ossificans syphilitica.

In einem Fall von MITTERMAYER (1933) liegen doppelseitige Paresen der Hirnnerven III, VI und VII vor und komplette Unerregbarkeit des rechten Vestibularis. In der Familie der Patientin konnte angeborene Lues durch drei Generationen nachgewiesen werden, wenn auch die Patientin keine typischen Symptome zeigt. Die Autoren führen die Hirnnervenlähmungen dennoch auf eine luische Schädigung zurück.

Möglicherweise kann also auch die Lues congenita ein Möbius-ähnliches Bild verursachen.

Wie schon früher erwähnt, ist die Hemiatrophia faciei ein eigenes Krankheitsbild und nicht ein Symptom des Möbius-Syndroms. Dabei handelt es sich nicht ausschließlich um einen Muskelschwund, sondern auch um eine Atrophie der restlichen Weichteile, z.B. des Wangenfettpropfes, und des Knochens. Trotz Muskelatrophie bleibt häufig ein Rest von Beweglichkeit in befallenen Arealen erhalten. Beispiele für diese Krankheit bieten die Fallbeschreibungen von AFZELIUS (1911), STIER (1911) und OPPENHEIM (1918). Bei dem Fall von ELLERBROCK (1922) handelt es sich wahrscheinlich um ein Goldenhar-Syndrom.

Weiterhin muß man alle Formen von chronisch progressiver Muskeldystrophie abgrenzen, die im frühen Kindesalter beginnen können und somit möglicherweise ein angeborenes Krankheitsbild vortäuschen. Progressive Muskeldystrophien kommen, was die von Hirnnerven innervierte Muskulatur betrifft, vorwiegend im Gesicht vor (z.B. als facioscapulohumerale Muskeldystrophie bei HANSON und ROWLAND, 1971) und an den äußeren Augenmuskeln als chronisch progressive Ophthalmoplegie oder okuläre Muskeldystrophie (KILOH, NEVIN, (1951); SCHWARZ, LIU, (1954); ESSLEN et al., (1958); ROSENBERG et al., (1968).

Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind auch die chronisch progressive Bulbärparalyse, die mit Schluckstörungen einhergeht, und alle Formen von Kieferbogendysplasie. Die Mißbildungen des 1. Visceralbogens sind von HÖVELS (1953) in einer ausführlichen Arbeit beschrieben.

REED und GRANT (1957) zählen zwei andere Krankheitsbilder zu den Differentialdiagnosen des Möbius-Syndroms, das Duane-Syndrom und die motorische Apraxie der Augen ("ocular motor apraxia"). Es gibt zwei operativ bestätigte Formen des Duane-Syndroms (SCOBEE, 1952):

1. Der M. rectus lateralis ist durch Bindegewebe ersetzt;
2. Abnorme Bandzüge ("fascial bands") des M. rectus medialis setzen an falscher Stelle am Bulbus oculi an und verhindern die Abduktion; in diesem Fall ist der Rectus lateralis normal.

Das Duane-Syndrom ist also eine primäre lokale Fehlbildung der horizontalen Augenmuskeln und (oder) ihrer Fascien.

Unter der motorischen Apraxie der Augenmuskeln versteht man eine Lähmung der willkürlichen Horizontalbewegungen des Augapfels bei vorhandenen unwillkürlichen Horizontalbewegungen.

Die wahrscheinlich supranukleäre Läsion liegt vermutlich im Mittelhirn (mittleres Längsbündel). REED und ISRAELS haben 1956 einen solchen Fall publiziert.

13.2. Kurze Inhaltszusammenfassung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird über die Beobachtungen an zwei Patienten mit dem seltenen Möbius-Syndrom berichtet. Es handelt sich bei diesem Krankheitsbild um eine Kombination angeborener, nicht progressiver Lähmungen vorwiegend motorischer Hirnnerven. Am häufigsten sind Nervus facialis und Nervus abducens betroffen. In Verbindung hiermit sieht man häufig Extremitätenmißbildungen; Muskeldefekte und andere Anomalien kommen vor.

Die kleine Patientin (C.W., 9,6 Jahre) zeigt eine doppelseitige Facialisparesie, eine linksseitige Gaumensegelparesie und ein insgesamt verkürztes, hypoplastisches Gaumensegel. Weitere Anomalien sind der Strabismus divergens concomitans alternans, der Epikanthus und eine leichte Dysplasie beider Ohrmuscheln.

Bei dem zweiten Patienten (D.G., 3 , 29 Jahre) fällt vorwiegend links eine Facialisparesie auf. Von den Augenmuskeln sind die Mm. recti mediales et laterales beiderseits gelähmt. Außerdem zeigt der Proband einen Strabismus convergens mit Amblyopie des linken Auges und einer Mißbildung der oberen Extremität, wie sie beim Möbius-Syndrom recht häufig beobachtet wird.

Die umfassende Diskussion der Symptomatik basiert auf den Erkenntnissen, die ich durch das Studium der gesamten Literatur über das Möbius-Syndrom und Literatur ähnlicher Krankheitsbilder und der Differentialdiagnostik gewonnen habe. Die Literatur über das Möbius-Syndrom

liegt bis auf wenige, bibliographisch nicht zu ermittelnde Publikationen vollständig vor.

Die seit der Erstbeobachtung 1880 publizierten Krankheitsfälle (insgesamt 206) sind tabellarisch zusammengefaßt unter Charakterisierung der Einzelsymptomatik.

Angefügt ist ferner eine prozentuale Aufschlüsselung der Einzelsymptome, die unter Zugrundelegung aller Einzelbeobachtungen entstanden ist, und ein Vergleich der Prozentangaben mehrerer Autoren.

Mein besonderes Interesse gilt den wenigen pathologisch-anatomischen Studien und besonders der Frage der Erbllichkeit beim Möbius-Syndrom. Eine Vererbung innerhalb weniger Familien konnte ich unter Annahme verschiedener Erbgänge nachweisen, nachdem ich alle in dieser Hinsicht interessanten Publikationen genau studiert und danach Stammbäume angefertigt hatte.

Ich möchte ausdrücklich darauf hinweisen, daß die Beobachtungen mit familiärer Vererbung der Definition des Möbius-Syndroms in jeder Beziehung genügen.

Betreffs der Ätiologie des Krankheitsbildes werden mehrere Möglichkeiten diskutiert. Professor W. LENZ (Institut für Humangenetik Münster; persönliche Korrespondenz) äußert die Vermutung, daß nur die neurogenen Möbius-Fälle vererbbar sind, nicht dagegen die primär mesenchymalen Störungen. Dieser Ansicht kann ich mich nicht ohne weiteres anschließen.

Als Zeitpunkt einer möglichen intrauterinen Schädigung wird die 4.-5. Fetalwoche diskutiert, da in dieser Zeit die entscheidende Entwicklung der motorischen Hirnnervenkerne stattfindet. Auch eine Störung der Extremitätenentwicklung scheint zu diesem Zeitpunkt durchaus möglich.

13.3. Schlußbemerkungen

Ich hoffe, mit dieser Dissertation einen umfassenden Überblick über die vielgestaltige Kasuistik und Symptomatologie des Möbius-Syndroms geben zu können. Für die genetischen Gesichtspunkte und die pathologisch-anatomischen Befunde habe ich mich besonders interessiert. Durch genaue Untersuchungen der eigenen Patienten konnte ich dem bisher bekannten Krankengut zwei neue Fälle hinzufügen und somit auch die klinische Komponente im Rahmen der Arbeit gebührend berücksichtigen. Dabei danke ich ganz besonders Frau Dr. U. HILLIG, die immer bereit war, konstruktiv mitzuarbeiten, und mich stets durch hilfreiche, kritische Ratschläge unterstützt hat, und Herrn Professor WENDT, der immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Anliegen hatte.

Vielleicht ist es mir gelungen, einen kleinen Beitrag zur Erforschung der Erbllichkeit beim Möbius-Syndrom geleistet und anderen Untersuchern einige Anregungen vermittelt zu haben.

14.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAMSON, I.: Presentation of a case of infantile nuclear aplasia or infantile motor defects in the cranial nerves.
Arch. Neurol. (Chicago) 5, 621-622
(1921)
2. ABROMEIT, B.: Beitrag zur Kenntnis der kongenitalen Muskeldefekte.
Mschr. Psychiatr. (Berlin) 25,
440-477, 530-548 (1909)
3. ADAMS, R.D., D. DENNY-BROWN, C.M. PEARSON:
Diseases of muscle, ed. 2, Harper
and Row Publishers, New York, 1962,
299-304
4. ALAJOUANINE, T., G. HUC, M. GOPCEVITCH:
Quatre cas d'une affection con-
genitale caracterisee par un double
pied bot, une double paralysie faciale
et une double paralysie de la
sixieme paire.
Rev. neurol., Paris 2, 501-511
(1930)
5. ALLEN, I.M.: Congenital bilateral ophthalmo-
plegia and facial paralysis with
other congenital defects.
Proc. Roy. Soc. Med. London 25,
45-46 (1931)
6. ALLEN, M.W. van, F.C. BLODI:
The Moebius syndrome: A case study
with electromyography of the extraocular
muscles.
Amer. J. Ophth. 45, 926 (1958)

7. ALLEN, M.W. van, F.C. BLODI:
Neurologic aspects of the Möbius
syndrome.
Neurology (Minneap.) 10, 249-259
(1960)
8. ALLEN, M.W. van, F.C. BLODI:
Neurologische Gesichtspunkte des
Möbius-Syndroms.
Zbl. Hals-Nas.-Ohrhk. 70, 160-161
(1961)
9. ANDREANI, D., S. GANDINI, E. GANDINI-COLLODEL:
Osservazioni su un caso di sindrome
di Moebius con registrazione
elettromiografica des muscolo retto
esterno.
Riv. oto-neuro-oftalm., (Bologna)
43, 315-322 (1968)
10. BABONNEIS, I., P. HARVIER:
Paralysie faciale unilaterale et
ophthalmoplegie externe bilaterale
congenitale.
Gaz. hop., Paris, 1515-1516 (1908)
11. BABONNEIX, L.: Facialislähmung beim Kinde.
Zbl. Hals-Nas.-Ohrhk. 26, 233 (1936)
12. BALDUS, S.: Über die angeborene Fazialisparese.
Mschr. Ohrhk. (Wien) 98, 25-30 (1964)
13. BALINT, A.: Angeborene Fazialis- und Abduzens-
lähmung.
Jb. Kinderhk. Berlin 147, 256-259
(1936)

14. BARRAQUER-BORDAS, L., J.M. TALAYERO, J. TORRUELLA-FONT, J. TORRUELLA-PAUSAS:
Etude clinique d'un cas de paralysie bilaterale congenitale des laterogyres verseurs oculaires et du facial.
Confinia neurol. (Basel) 13, 80-92
(1953)
15. BATTEN, F.E.: Congenital affection of sixth, seventh and twelfth cranial nuclei.
Brain, London 28, 359 (1905)
16. BATTIN, J.: Paralysie oculo-faciale avec anomalies osseuses et nanisme: un aspect particulier du syndrome de Moebius.
J. Genet. hum. 22 (3), 199-204
(1974)
17. BEDROSSIAN, E.H., B. E. LACHMANN:
Congenital paralysis of sixth and seventh nerves. Congenital facial diplegia, congenital oculofacial palsy, Möbius syndrome.
Amer. J. Ophth. 41, 304-308 (1956)
18. BEETZ, P.: Beitrag zur Lehre von den angeborenen Beweglichkeitsdefekten im Bereich der Augen-, Gesichts- und Schultermuskulatur ("infantiler Kernschwund" Moebius).
J. Psychol., Leipzig 20, 137-171
(1913)
19. BERNHARDT, M.: Ueber angeborene einseitige Trigemino-Abducens- Facialislähmung.
Neurol. Zbl. 9, 419-424 (1890)
20. BERNHARDT, M.: Ein Fall von einseitigem (wahrscheinlich angeborenem) infantilen Gesichtsmuskelschwund.
Neurol. Zbl. 1, 2-7 (1894)

21. BERNHARDT, M.: Beitrag zur Lehre von dem einseitigen, isolierten (angeborenen ?) Gesichtsmuskelschwund.
Neurol. Zbl. 7, 296-301 (1897)
22. BERNHARDT, M.: Weiterer Beitrag zur Lehre von den sogenannten angeborenen und den in früher Kindheit erworbenen Facialis-lähmungen.
Berliner klin. Wschr. 31, 673-676
(1899)
23. BERNHARDT, M.: Über die angeborene Facialislähmung.
Festschrift für Jaffe, Braunschweig,
34-39 (1901)
24. BING, R.: Ueber angeborene Muskeldefecte.
Virchows Arch. path. Anat. 170, Heft 2, 175-228 (1902)
25. BONAR, B.E., R.W. OWENS:
Bilateral congenital facial paralysis -
review of literature and
classification.
Amer. J. Dis. Child. 38, 1256-1272
(1929)
26. BREININ, G.M.: New aspects of ophthalmoneurologic diagnosis.
Arch. Ophth. (Chicago) 58, 375-388
(1957)
27. BREININ, G.M.: Electromyography - a tool in ocular and neurologic diagnosis.
III. supranuclear mechanisms.
Arch. Ophth. (Chicago) 59, 177-187
(1958)
28. BUSKIRK, C. van:
Congenital facial diplegia.
U.S. Arm. Forc. Med. J. 2, 1553-1555
(1951)

29. BUSKIRK, C. van:
Die angeborene, doppelseitige
Facialislähmung.
Zbl. Hals-Nas.-Ohrhk. 45, 110 (1952)
30. CABANNES:
Etude sur la paralysie faciale
congenitale.
Rev. neurol., Paris 8, 1011-1023
(1900).
31. CADWALADER, W.B.:
Report of a case of agenesis of
cranial nerves.
Arch. Neurol. (Chicago) 5, 769-770
(1921)
32. CADWALADER, W.B.:
A clinical report of two cases of
agenesis (congenital paralysis) of
the cranial nerves.
Amer. J. Med. Sc. 163, 744-748 (1922)
33. CAMERON, H.C.: Congenital nuclear hypoplasia (Moebius)
involving the facial and oculomotor
nuclei in association with other
congenital abnormalities.
Proc. Roy. Soc. Med., London 17, No. 8,
28-29 (1924)
34. CASTRO, A. de: Angeborene Fazialislähmung.
Neurol. Zbl. 32, 1474-1477 (1913)
35. CHAPTAL, J., R. JEAN, H. BONNET, D. DOSSA, F. MEYLAN:
Syndrome de Moebius.
Pediatrie (Lyon) 21, 716 (1966)
36. CHISOLM, J.J.: Congenitale Lähmung des 6. und 7.
Hirnnervenpaares bei einem Erwachsenen.
Arch. Augenhk., München 17, 414-416
(1887)

37. CLARKE, T.A.: Angeborenes Fehlen des Ohres mit Facialisparalyse.
Zbl. Hals-Nas.-Ohrhk. 25, 61 (1936)
38. COHN, T.: Zur Symptomatologie der Gesichtslähmung.
Neurol. Zbl. 15, 972-977 (1896)
39. COLLINS, E.T.: Case of double facial paralysis.
Transact. Ophth. Soc. Unit. Kingdom 35, 371 (1915)
40. COMBY, M.J.: Paralyse faciale congenitale.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 1015-1016 (1901)
41. CRISP, W.H.: Congenital paralysis of the external rectus muscle.
Amer. J. Ophth. 1, 172-176 (1918)
42. CURRIER, F.P.: Über Diplegia facialis.
Zbl. Hals-, Nas.-Ohrhk. 13, 178 (1929)
43. DALLOZ, J.-C.: Les paralysies oculo-faciales congenitales - syndrome de Moebius.
in: Doin, Actualites Pediatriques, 5. Serie, Paris 1963, 129-141
44. DALLOZ, J.-C., J.L. BOY, I. PAILLARD, K. LERIPUE:
Hypotonie musculaire congenitale benigne et syndrome de Moebius.
Ann. paediatr., Basel 203, 1-17 (1964)
45. DALLOZ, J.-C., F. NOCTON:
Le syndrome de Moebius a propos de deux observations nouvelles.
Arch. franc. pediatr. 21, 1025-1047 (1964)

46. DANIS, P.: Les paralysies oculo-faciales congenitales (a propos de trois observations nouvelles).
Ophthalmologica, Basel 110, 113-137
(1945)
47. DANIS, P., M. BRIHAYE-van GEERTRUYDEN:
Nouvelle observation de paralysie oculo-faciale congenitale.
Bull. Soc. belge opht. 60. 102,
624-633, sine anno
48. D'AVIGNON, N., B. BARR:
Ear abnormalities and cranial nerve palsies in Thalidomide children.
Arch. Otolaryng., Chicago 80, 136-140
(1964)
49. DECOURT, J., P. PERREAU:
Syndrome congenital caracterise par un double paralysie faciale.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, III 51,
547-550 (1935)
50. DECOURT, J., P. PERREAU:
Syndrom einer angeborenen doppel-seitigen Fazialisparese, einer doppel-seitigen Abduzensparese und Klumpfüße beiderseits.
Zbl. Hals,-Nas.-Ohrhk. 25, 219 (1936)
51. DECROLY, O.: Diplegie faciale congenitale avec paralysies oculaires et troubles de la deglutition.
J. neurol., Bruxelles 7, 474-478
(1902)
52. Degenhardt, K.-H.:
Mißbildungen des Kopfes und der Wirbelsäule.
in: Becker, Humangenetik, Bd. 2,
Thieme, Stuttgart, 1964, 489-604

53. DEONNA, T., C. SCHNEIDER:
Les paralysies faciales congenitales.
Rev. med. Suisse rom. 93, 701-713
(1973)
54. DOMZAL, T., S. HORSKI-HORONCZYK:
O Wrodzonych Porazeniach Nerwow
Czaszkowych.
Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol. 6,
939-944 (1957)
55. DUBANSKY, B., E. SVOBODA:
Angeborene beiderseitige Gesichtsmuskellähmung myopathischen Ursprungs.
Kasuistischer Beitrag zum Problem der sogenannten kongenitalen Fazialisdiplegie.
Zbl. Hals-, Nas.-Ohrhk. 60, 220 (1958)
56. ECKERT:
(Fallbeschreibung).
Berliner klin. Wschr. 23, 1079 (1910)
57. EDGEWORTH, F.H.:
Case of bilateral facial paralysis, due to injury by forceps at birth.
Brit. Med. J. 1, 11 (1894)
58. ELISENT, F. C.: Echte angeborene Facialislähmung.
Zbl. Hals-, Nas.-Ohrhk. 34, 518 (1941)
59. ELLERBROCK, N.: Einige interessante angeborene Mißbildungen.
Zbl. Gynäk. 46, 898-904 (1922)
60. ELSAHY, N. I.: Moebius syndrome associated with the mother taking Thalidomide during gestation.
Plastic Surg., Baltimore 51, 93-95
(1973)

61. ESSEN-MÖLLER, E.:
Über angeborene Radiusdefekte, Ohr-
defekte und Facialislähmungen anläß-
lich eines Falles von multipler Miß-
bildung.
Zschr. Konstit. lehre, Berlin 14, 52-70
(1929)
62. EVANS, P.R.: Nuclear agenesis. Möbius' synarome:
The congenital facial diplegia syndrome.
Arch. Dis. Childh., London 30, 237-243
(1955)
63. FALLOUX, C.: Les paralyties faciales congenitales.
These de Paris, 1909
64. FANCONI, G.: Zur Frage des sogenannten Kernschwundes
(Moebius).
Jb. Kinderhk., Berlin 104, 33-38 (1924)
65. FENYES, I.: Zur Frage der Entstehung von angeborenen
Beweglichkeitsstörungen im Gehirn-
nervengbereich.
Arch. Psychiatr. (Berlin) 106, 296-311
(1937)
66. FEVE, J.R., J.P. METAIREAU, R. DELOBEL:
Un cas de syndrome de Moebius.
Rev. oto-neuro-opht., Paris 44, 225-227
(1972)
67. FORD, P.R.: Congenital facial diplegia.
in: Year Book of Pediatrics, Year Book
Publishers, Chicago 1952, 346-348
68. FORTANIER, A.H., N. SPEIJER:
Eine Erbllichkeitsforschung bei einer
Familie mit angeborenen Beweglichkeits-
störungen der Hirnnerven (Infantiler
Kernschwund von Möbius).
Genetica 17, 471-486 (1935)

69. FRANCESCHETTI, L.:
Etude sur la paralysie faciale
congenitale compliquee de paralysies
oculaires.
Med. These de Bordeaux, 1902 (No. 42)
70. FRY, F.R.: Congenital double facial paralysis.
Interstate Med. J., S. Louis 25, 856-858
(1918)
71. FRY, F.R.: Congenital facial paralysis. Two
additional cases.
J. Amer. Med. Ass. 74, 1699-1700 (1920)
72. FRY, F.R., M. KASAK:
Congenital facial paralysis.
Arch. Neurol. Psychiatr. 2, 638-644
(1919)
73. FRYER, B.E.: (Fallbeschreibung).
J. ber. Ophth. 23, 404 (1892)
74. GAREISO, A., C.A. BARBIERI:
Sobre un caso de paralisis congenita
bilateral del facial y motor ocular
externo, con pie bot doble y congenito.
Prensa med. argent. 20, 1713-1716
(1933) (cit. nach J.L. Henderson, 1939)
75. GELDER, A.H. van, S. WEYL:
Über einen Fall von Aplasie ver-
schiedener Hirnnervenkerne (infantiler
Kernschwund Möbius).
Zbl. ges. Neurol. 49, 361 (1928)
76. GEYL:
Eine peripherische Facialisparalyse
(Parese) bei einem Neugeborenen nach
einer durchaus normalen Geburt.
Zbl. Gynäk., 634-636 (1896)
77. GIERLICH, N.: Ueber infantilen Kernschwund.
Dtsch. med. Wschr. 37, 1462-1464 (1905)

78. GISPERT-VAL, M. de:
Angeborene beidseitige Facialislähmung
mit Lähmung des Abducens (Moebius-
Syndrom).
Zbl. Hals,-Nas.-Ohrhk. 73, 172 (1962)
79. GORLIN, R., J.J. PINDBORG:
Syndrome of the head and neck.
McGraw-Hill Book Co., New York, Toronto,
London 1964, 370-377
80. GOURFEIN, D.: Un cas de double ophthalmoplegie
exterieure congenitale et hereditaire
chez six membres de la meme famille.
Rev. med. Suisse rom., Annee 16 - No
12, 673-684 (1896)
81. GRAEFE, A. von, T. SAEMISCH:
Handbuch der gesamten Augenheilkunde,
Bd. 6, Engelmann, Leipzig 1880, 60-61
82. GRAHAM, P.J.: Congenital flaccid bulbar palsy.
Brit. Med. J. 2, 26-28 (1964)
83. GÜTERMANN, F.: Ein Fall von multipler Hirnnerven-
lähmung mit gleichzeitigen Mißbildungen
am Thorax und an der rechten oberen
Extremität.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 57, 203-226
(1902)
84. GUTMAN, D., A. SHARON, D. LAUFER:
Moebius syndrome. Surgical management
of a case.
Brit. J. Oral. Surg. 11, 20-24 (1973)
85. GUTZMANN:
Fall von angeborener Diplegie des
Facialis und Abducens.
Münch. med. Wschr. 52, 2341 (1905)

86. HANISSIAN, A.S., F. FUSTE, W.T. HAYES, J.M. DUNCAN:
Moebius syndrome in twins.
Amer. J. Dis. Child. 120, 472-475
(1970)
87. HANSON, P.A., L.P. ROWLAND:
Möbius syndrome and facioscapulohumeral
muscular dystrophy.
Arch. Neurol. (Chicago) 24, 31-39
(1971)
88. HAREN, P.:
Mißbildung des äußeren Ohres mit
kongenitaler Akustikus- und Fazialis-
lähmung.
Z. Ohrenhk. 77, 158-166 (1918)
89. HARRISON, M., N. PARKER:
Congenital facial diplegia.
Med. J. Australia 47, 650-653 (1960)
90. HEIN, H.J.:
Anatomische Beschreibung einer
komplizierten Kopfmißbildung.
Inaugurations - Dissertation
Frankfurt 1956
91. HELLER, A.:
Contribution a l'etude des paralysies
faciales congenitales, par agenesie du
rocher.
These de Paris 1903 (Dissertation)
92. HELLSTRÖM, B.:
Congenital facial diplegia.
Acta paediatr. (Stockholm) 37, 464-473
(1949)
93. HENDERSON, J.L.:
The congenital facial diplegia syndrome:
Clinical features, pathology and
aetiology.
Brain, London 62, 381-403 (1939)

94. HEUBNER, O.: Ueber angeborenen Kernmangel
(Infantiler Kernschwund, Moebius).
Charite- Ann., Berlin 25, 211-243
(1900)
95. HICKS, A.M.: Congenital paralysis of lateral
rotators of eyes with paralysis of
muscles of face.
Arch. Ophth., Chicago 30, 38-42
(1943)
96. HÖVELS, O.: Zur Pathogenese der Mißbildungen des
ersten Visceralbogens.
Zschr. Kinderhk. (Berlin) 73, 568-588
(1953)
97. HURWITZ, L.J., C.J.F. MAGUIRE, T. FANNIN:
Congenital ophthalmoplegia.
J. Neurol. London 31, 372-378 (1968)
98. ITERSON, C.J.A. van:
Hereditäre und angeborene Facialis-
parese.
Zbl. Hals,-Nas.-Ohrhk. 24, 373 (1935)
99. IBRAHIM:
Angeborene Beweglichkeitsstörungen im
Bereich der Hirnnerven (angeborene
Kernaplasie, Kernmangel, infantiler
Kernschwund).
in: Pfaundler-Schlossmann, Handbuch
der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 4,
Springer, Berlin 1931, 257-259
100. IWATA, H.: Angeborene Mißbildung des äußeren
Ohres.
Beitr. Anat. Ohr, Berlin 5, 258-273
(1912)

101. JORGENSEN, L.L.:
Moebius syndrome, ectrodactyly,
hypoplasia of tongue and pectoral
muscles.
in: D. Bergsma, The Third Conference
on the Clinical Delineation of Birth
Defects, Part II: Oral and
Structures, Williams and Wilkins Co.,
Baltimore 1971, Vol. 7, No. 7, 283-
284
102. KAHLMEIER, G.: Ett fall av medfödda rörlighetsdefekter
inom hjärnnervernas område.
Hygiea, Stockholm 78, 1321-1338 (1916)
103. KALVERBOER, A.F., R. COULTRE, P. le CASAER:
Implications of congenital ophthalmop-
legia for the development of visuo-
motor functions (illustrated by a case
with the Moebius syndrome).
Develop. Med. Child. Neurol. 12,
642-654 (1970)
104. KARAN, D., A. ACUN:
Doppelseitige, angeborene Lähmung des
Nervus abducens und Nervus facialis.
Zbl. Hals,-Nas.-Ohrhk. 65, 50 (1959/60)
105. KAYSER, B.: Ein Fall von angeborener Trigemini-
Lähmung und angeborenem totalen
Tränenmangel.
Klin. Mbl. Augenhk., Stuttgart 66,
652-654 (1921)
106. KIRBY, D.B.: Congenital oculo-facial paralysis.
Arch. Ophth., (Chicago) 52, 452-459
(1923)

107. KLEINSASSER, O., R. SCHLOTHANE:
Die Ohrmißbildungen im Rahmen der
Thalidomid - Embryopathie.
Nicht publiziert. (1962)
108. KLEINSASSER, O., R. SCHLOTHANE:
Die Ohrmißbildungen im Rahmen der
Thalidomid - Embryopathie.
Z. Laryng. Rhinol. 43, 344-367
(1964)
109. KNÖPFELMACHER, W.:
Kind mit infantilem Kernschwind.
Wien. med. Wschr. 31, 1385-1386
(1921 II)
110. KÖSTER:
Zwei Fälle von angeborener doppel-
seitiger Facialislähmung bei zwei
Brüdern.
Münch. med. Wschr. 49, 336 (1902)
111. KRETSCHMANN:
Kongenitale Facialislähmung mit ange-
borener Taubheit und Mißbildung des
äußeren Ohres.
Arch. Ohrenhk. 69, 166-178 (1907)
112. KRIEG, P.:
Ein Beitrag zu den angeborenen
Beweglichkeitsdefekten der Augen.
Inaugurationsdissertation, Gießen
1896
113. KRÜGER, K.E., D. FRIEDRICH:
Familiäre kongenitale Motilitäts-
störungen der Augen.
Klin. Mbl. Augenhk., Stuttgart 142,
101-117 (1963)
114. KUNN, C.:
Die angeborenen Beweglichkeitsdefekte
der Augen.
in: Deutschmann, Beiträge zur Augen-
heilkunde, Bd. 2, Hamburg, Leipzig,
1895, 711-847

115. LANGDON, F.M.: Facial paralysis, congenital, unilateral and of unique distribution. J. Nerv. Ment. Dis. (New York) 26, 593-602 (1899)
116. LEIBER, B., G. OLBRICH:
Wörterbuch der klinischen Syndrome,
3. Auflage, Urban-Schwarzenberg,
München 1963, 411-412
117. LENZ, W.: Malformations caused by drugs in pregnancy.
Amer. J. Dis. Child. 112, 99-106
(1966)
118. LEVI, L., H. de ROTHSCHILD:
Paralysie faciale congenitale avec
agenesie de l'oreille.
Bull. Soc. Med. Hop., Paris 1903,
246-253
119. LIVINGSTONE, G., J.E. DELAHUNTY:
Malformation of the ear associated
with congenital ophthalmic and other
conditions.
J. Laryng. Otol., London 82, 495-504
(1968)
120. MACKINLAY, J.G.: Paralysis of both external recti,
probably congenital.
Transact. Ophth. Soc. Unit. Kingdom,
7, 281-282 (1887)
121. MANARA, E.: Angeborene Lähmungen der Cranial-
nerven. Zu drei neuen Beobachtungen
von Lähmungen des 6. und 7. Paares.
Zbl. Hals-, Nas.-Ohrhk. 67, 242 (1960)
122. MARFAN, A.B., ARMAND-DELILLE:
Paralysie faciale congenitale du cote
droit.
Bull. Soc. Med. Hop., Paris 18,
1007-1014 (1901)

123. MARNER, E.: Congenital bilateral sixth and seventh nerve palsies associated with extremital aplasia (Möbius syndrome).
Acta ophth., K'hvn. 29, 129-137
(1951)
124. MARTIN ZURRO, A., M.C. RINON AGUILAR, F. SANCHEZ FRANCO, A. CERDAN VALLEJO, R. de CASTRO:
Síndrome de Moebius.
Arch. neurobiol., Madrid 36, 273-282
(1973)
125. MASAKI, S.: Congenital bilateral facial paralysis.
Arch. Otolaryng., Chicago 94,
260-263 (1971)
126. MCHUGH, H.E., K.A. SNOWDEN, M.N. LEVITT:
Facial paralysis and muscle agenesis in the newborn.
Arch. Otolaryng., Chicago 89, 131 -143
(1969)
127. MERZ, M., S. WOJTOWICZ:
The Möbius syndrome: Report of electromyographic examinations in two cases.
Amer. J. Ophth. 63, 837-840 (1967)
128. MIEHLKE, A.: Normal and anomalous anatomy of the Thalidomide catastrophe in Germany.
Transact. Amer. Acad. Ophth. Otolaryng. 68, 1030-1044 (1964)
129. MIEHLKE, A., C.J. PARTSCH:
Ohrmißbildung, Facialis- und Abducenslähmung als Syndrom der Thalidomid-schädigung.
Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. (Berlin) 181, 154-174 (1963)

130. MINOR, L.: Partielle (angeborene) Facialis-
lähmung.
Neurol. Zbl. 16, 753-754 (1897)
131. MISCHEL, S.: Beitrag zur Kasuistik der kongenitalen
Atresie des Gehörganges mit einem
Innervationsdefekt des Facialis.
Möchr. Ohr. hk. (Wien) 59, 210-219
(1925)
132. MITTERMAYER, K.: Erbsyphilis und angeborene Be-
wegungsdefekte im Bereiche der Hirn-
nerven.
Wien klin. Wschr. 17, 526-529
(1933 I)
133. MÖBIUS, P.J.: Über angeborene doppelseitige
Abducens- Facialis- Lähmung.
Münch. med. Wschr. 35, 91-94,
108-110 (1888)
134. MÖBIUS, P.J.: Über infantilen Kernschwund.
Münch. med. Wschr. 39, 17-21, 41-43,
55-58, 309
(1892)
135. MOUNIER-KUHN, P.: Kongenitale Abducens- und Facialis-
lähmung ohne Geburtstrauma.
Zbl. Hals-, Nas.- Ohrhk. 25, 430
(1936)
136. MÜLLER, L.: Angeborene Bewegungsdefekte im Ge-
biete der Gesichtsmuskulatur.
Inaugural-Dissertation, München
1927
137. MURPHY, P.J., W.J. GERMAN:
Congenital facial paralysis.
Arch. Neurol. Psychiatr. 57,
358-361 (1947)

138. MURPHY, J.P., W.J. GERMAN:
Über angeborene Fazialisparese.
Zbl. Hals-, Nas.- Ohrhk. 39, 126
(1949)
139. NEIMANN, N., M. PIERSON, H. RACHMUT, M.J. BEIS,
M. BRICHERT: Syndrome de Moebius associe a la
myopathie atrophique.
Ann. Med. Nancy, Paris, 1084-1092
(1965)
140. NESSEL, E., K. SUWELACK:
Otoneurologische Untersuchungen der
Facialislähmungen bei Thalidomid-
dysplasie.
Arch. Ohr.- Nas.- Kehlk. (Berlin)
189, 98-112 (1967)
141. NEUENBORN, R.: Rudimentaer entwickelte mißbildete
Ohrmuschel mit congenitaler einsei-
tiger Fazialislähmung infolge
Hypoplasie des Nerven.
Arch. Ohr. hk. 63, 113-117 (1904)
142. NEURATH, R.: Zur Frage der angeborenen Funktions-
defekte im Gebiete der motorischen
Hirnnerven.
Münch. med. Wschr. 54, 1224-1228
(1907)
143. NISENSEN, A., A. ISAACSON, S. GRANT:
Masklike facies with associated
congenital anomalies (Möbius syndrome).
Report of three cases.
J. Pediatr., S. Louis 46, 255-261
(1955)
144. NONNE, O.: Rechtsseitige angeborene Facialis-
lähmung.
Neurol. Zbl. 17, 762-763 (1898)

145. O'DONOHUE, M.V.: Congenital facial diplegia syndrome.
Irish J. Med. Sc., 374, 80-83
(1957)
146. OLSON, W.H., C.W. BARDIN, G.O. WALSH, W.K. ENGEL:
Moebius syndrome. Lower motor neuron
involvement and hypogonadotrophic
hypogonadism.
Neurology (Minneap.) 20, 1002-1008
(1970)
147. OPPENHEIM, H.: Über angeborene stationäre Hemi-
atrophia facialis.
Neurol. Zbl. 37, 513-515 (1918)
148. PAPST, W., E. ESSLEN:
Elektromyographischer Beitrag zum
Möbius-Syndrom.
Klin. Mbl. Augenhk., Stuttgart 137,
401-410 (1960)
149. PARKER, N.: Dystrophia myotonica presenting as
congenital facial diplegia.
Med. J. Australia 2, 939-944
(1963)
150. PASCUAL CASTROVIEJO, J., V. LOPEZ MARTIN:
Síndrome de Moebius. A proposito
de tres casos.
Arch. neurobiol., Madrid 31, 287-302
(1968)
151. PERITZ, G.: Die Nervenkrankheiten des Kindes-
alters.
Fischer - Kornfeld, Berlin (1912),
140-144
152. PERLMANN, M., S.H. REISNER:
Asymmetric crying facies and congenital
anomalies.
Arch. Dis. Childh., London 48,
627-629 (1973)

153. PFEIFFER, R.A., E. NESSEL:
Multiple congenital abnormalities.
The Lancet, London, 349-350
(1962 II)
154. PHILLIPS, W.H., J.K. DIRION, G.O. GRAVES:
Congenital bilateral palsy of the
abducens.
Arch. Ophth., (Chicago) 8, 355-364
(1932)
155. PIERRE, M., H. BUREAU, J. GABARINO:
Beiderseitige kongenitale Facialis-
lähmung. Syndrom von Möbius.
Chirurgische Korrektur.
Zbl. Hals-, Nas.- Ohrhk., 69, 299
(1960/61)
156. PIERSON, M., P. TRIDON, J.M. ANDRE:
Syndrome de Moebius associe a des
malformations des extremités. A
propos de cinq observations.
J. Genet. num. 22 (4), 329-340
(1974)
157. PITNER, S.E., J.E. EDWARDS, W.F. McCORMICK:
Observations on the pathology of the
Moebius syndrome.
J. Neurol., London 28, 362-374
(1965)
158. PLEWINSKA, H., M. KOWALINSKI, W. SPLIT:
Przypadek zespołu Moebiusa.
Wiad. lek., Warszawa 24, 1089-92
(1971)
159. PLOTT, D.:
Congenital laryngeal-abductor
paralysis due to nucleus ambiguus
dysgenesis in three brothers.
N. England J. Med. 271, 593-597
(1964)

160. PROCOPOVICI, E.: Ueber angeborene beiderseitige Abducens- und Facialislähmung. Knapp-Arch. Augenhk., 34, Heft 1, 34-51 (1897)
161. RAGAZZINI, F., G. VICHI: Considerazioni patogenetiche su di un raro caso di sindrome di Moebius. Riv. Clin. Pediatr., Firenze 66, 1-20 (1960)
162. RAINY, H., J.S. FOWLER: Congenital facial diplegia due to nuclear lesion. Rev. Neurol., Edinburgh, 1, 149-155 (1903)
163. RECKEN: Zur Casuistik und Lehre von den Augenmuskellähmungen (zwei Fälle). Klin. Zbl. Augenhk., 29, 340-350 (1891)
164. REED, H., W. GRANT: Möbius's syndrome. Brit. J. Ophthalm. 41, 731-740 (1957)
165. REISNER, H. und A.: Über einen Fall von angeborener und vererbter beiderseitiger Fazialislähmung. Mschr. Ohr.hk., (Wien), 78, 329-334 (1944)
166. RICHARDS, R.N.: The Möbius syndrome. J. Bone Joint Surg. 35-A, 437-444 (1953)

167. RICHTER, R.B.: Congenital hypoplasia of the facial nucleus.
J. Neuropath., Baltimore, 17, 520
(1958)
168. RICHTER, R.B.: Unilateral congenital hypoplasia of the facial nucleus.
J. Neuropath., Baltimore, 19, 33-41
(1960)
169. RIGGS, E.H.: Congenital hypoplasia of the facial nucleus.
J. Neuropath., Baltimore, 17, 520
(1958)
170. ROBERTSON, S.E.J.:
Congenital facial diplegia (Möbius' syndrome).
Med. J. Australia, 2, No. 1, 335-337
(1953)
171. ROBERTSON, S.E.J.:
Kongenitale doppelseitige Facialisparese (Moebius-Syndrom).
Zbl. Hals-, Nas.- Ohrhk., 51, Berlin, 110 (1954/55)
172. ROGERS, B.O.: Bilateral congenital facial paralysis (palsy): the Möbius syndrome.
in: J.M. Converse, Reconstructive Plastic Surgery, Vol. 3, The Head and Neck, Saunders Co., Philadelphia, 1964, 1286-1290
173. RONTAL, E., M.E. SIGEL:
Bilateral facial paralysis.
Laryngoscope, S. Louis, 82, 607-616
(1972)

174. ROTTER, H.: Über einen Fall von beiderseitigem angeborenen Abduktionsmangel mit Fazialisparese (Syndrom nach Moebius) Wien. Klin. Wschr. 69, 541-542 (1957)
175. RUBINSTEIN, A.E., R.E. LOVELACE, M.M. BETWENS, L.A.
WEISBERG:
Moebius syndrome in association with peripheral neuropathy and Kallmann syndrome.
Arch. Neurol. 32 (7), 480-482 (1975)
176. SAINTON, M.P.: Les diplegies faciales totales. Gaz. hop., Paris 74, 1265-1273 (1901)
177. SCHAPRINGER, A.: Über angeborene beiderseitige Pleuroplegie (Abducens- und Facialis-lähmung). Med. Mschr., N.Y. 12, (Bd. 1), 622-633 (1889)
178. SCHAPRINGER, A.: Congenital bilateral abducens paralysis with facial paralysis. Boston Med. Surg. J. 121, 635-636 (1889)
179. SCHAPRINGER, A.: (Fallbeschreibung.) J. ber. Ophth. 20, 397-398 (1889)
180. SCHMIDT, A.: Angeborene multiple Hirnnerven-lähmung mit Brustmuskelfect. Dtsch. Zschr. Nervenhk., (Leipzig) 10, 400-409 (1897)
181. SCHMIDT, F.: Pädiatrische Radiologie, Bd. 1, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1973, 249 ("Der dreidimensionale Schädelindex")

182. SCHUKNECHT, H. et al.:
Clinical conference: Facial paralysis.
Ann. Otol. Rhinol., S. Louis, 83,
257-263 (1974)
183. SCHULTZE, F.: Ein Fall von angeborener Facialis-
lähmung.
Neurol. Zbl. 14, 425-427 (1892)
184. SHEPARD, T.H.: Catalog of teratogenic agents.
Johns Hopkins University Press,
Baltimore, London 1973, 104-105
185. SNOWBALL, T.: Zur Kasuistik der angeborenen doppel-
seitigen Abducens- und Facialis-
lähmungen.
Arch. Ophth., (Berlin) 90, 155-159
(1915)
186. SOGG, R.L.: Congenital facial diplegia syndrome
of Möbius.
Arch. Ophth., (Chicago) 65, 16-19
(1961)
187. SOUQUES:
Un cas de paralysie faciale
congenitale.
Gaz. hop., Paris, 132-133 (1903)
188. SOUQUES, HELLER: Paralysie faciale congenitale par
agenesie du rocher.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 121-125
(1903)
189. SPATZ, H., O. ULLRICH:
Klinischer und anatomischer Beitrag
zu den angeborenen Beweglichkeits-
defekten im Hirnnervenbereich.
Zschr. Kinderhk., (Berlin) 51,
579-597 (1931)

190. SPROFKIN, B.E., J.W. HILLMAN:
Moebius's syndrome-congenital oculo-
facial paralysis.
Neurology (Minneap.) 6, 50-54 (1956)
191. STANSBURY, J.R.: Moebius's syndrome: congenital
oculofacial paralysis.
Amer. J. Ophth. 35, 256-261 (1952)
192. STECHE, O.: Beiträge zur Kenntnis der kongeni-
talen Muskeldefekte.
Dtsch. Zschr. Nervenhk. 28, 217-251
(1905)
193. STERZING, P.: Angeborener einseitiger Defekt sämt-
licher willkürlicher, vom N. vago-
accessorius versorgten Muskeln
(Kernaplasie).
Neurol. Zbl. 31, 617-624 (1912)
194. STEWENS, H.: Angeborene Bewegungsstörungen der
Augenmuskeln.
Zschr. Augenhk., Berlin 65, 1-9
(1928)
195. STOCK, W.: Zwei Fälle von Kernschwund oder
Aplasie der Augenmuskelkerne.
Münch. med. Wschr. II 34, 1385-1386
(1935)
196. SUGAR, M.: Rudimentär entwickelte mißbildete
Ohrmuschel mit Atresie des Gehör-
ganges, Fistulae auriculae congenitae
und Hemiatrophia facialis.
Arch. Ohr.hk. 58, 216-225 (1903)

197. SUGARMAN, G.I., H.H. STARK:
Möbius syndrome with Poland's
anomaly.
J. Med. Genet., 10, 192-196 (1973)
198. SUMITSUJI, N., M. TANAKA, R. YUASA:
Electromyographic study on con-
genital facial diplegia.
Electromyography 10, 399-414 (1970)
199. TAMAKI, H. et al: Bilateral facial palsy.
J. Otolaryng. Jap. 76, 921-928
(1973)
200. TANI, H., T. ARAKI:
Congenital facial diplegia syndrome.
Brain Nerve, (Tokyo), 55-59 (1959)
201. TAVERNER, D.: Electrodiagnosis in facial palsy.
Arch. Otolaryng., Chicago 81,
470-477 (1965)
202. TAYLOR, S.: A case of bilateral facial palsy.
Transact. Clin. Soc. London 35,
177-178 (1902)
203. TERRAHE, K.: Diagnostik der Mißbildungen des Ohres
und des Ohrschädels.
Arch. klin. exp. Ohren-, Nasen-,
Kehlkopfhk. 202, 85-151 (1972)
204. THOMAS, H.M.: Congenital facial paralysis.
J. Nerv. Ment. Dis., (New York) 25,
571-593 (1898)
205. TRAUTMANN, D.: Beitrag zur Kasuistik kongenitaler
Facialispareesen.
Zschr. Neurol., Berlin 100, 289-298
(1925/26)

206. TRIDON, P., B. BRICHET, M. WEBER, J.M. ANDRE, M. ANDRE:
Syndrome de Moebius et etats
frontieres.
Rev. oto-neuro-opht., Paris 41,
451-457 (1969)
207. TRIDON, P., J.M. ANDRE, M. ANDRE, B. BRICHET, G.
ARNOULD:
Syndrome de Moebius et amyotrophies
des membres.
Rev. neurol., Paris 124, 367-378
(1971)
208. UDANI, P.M.:
Möbius' syndrome (case report).
Indian J. Child Health, Bombay 10,
402-404 (1961)
209. ULLRICH, O.:
Über typische Kombinationsbilder
multipler Abartungen.
Zschr. Kinderhk., (Berlin) 49,
271-276 (1930)
210. ULLRICH, O.:
Angeborene Muskeldefekte und ange-
borene Beweglichkeitsstörungen im
Gehirnnervengbereich.
in: Bumke-Foerster, Handbuch der
Neurologie, Bd. 16, Springer, Berlin,
139-181 (1936)
211. ULLRICH, O.:
Neue Einblicke in die Entwicklungs-
mechanik multipler Abartungen und
Fehlbildungen.
Klin. Wschr. 17, 185-190 (1938)
212. ULRICH, M.:
Klinische Beiträge zur Lehre vom
angeborenen Kernmangel.
Fischer, Jena, (1913)
213. UPJOHN, C.:
Multiple congenital nerve palsies.
Proc. Roy. Soc. Med., London 50,
333-334 (1957)

214. VARIOT, G., P. ROY:
Paralysie labio-glosso-laryngee.
Gaz. hop. Paris 75, Annee, No. 12,
109-111 (1902)
215. VOGT, H.:
Infantile Beweglichkeitsdefekte im
Bereich der Hirnnerven.
Lewandowsky, Handbuch der Neurologie,
Bd. 2, Springer, Berlin, 268-277
(1911)
216. WADIA, R.S., R. KARANDIKAR, S. PALLOD, K.B. GRANT,
H.V. SARDESAI: Diseases of the anterior horn cells.
J. Ass. Physicians India 20,
415-422 (1972)
217. WALLIS, P.G.: Creatinuria in Möbius syndrome.
Arch. Dis. Childh., London 35,
393-395 (1960)
218. WALSH, F.B., W.F. HOYT:
Clinical Neuro-Ophthalmology, 3. ed.,
Vol. 1, Williams and Wilkins Co.,
Baltimore, 244-247 (1969)
219. WARKANY, J.: Congenital Malformations. Notes and
Comments,
Year Book Medical Publishers, Chicago,
397-398 (1917)
220. WARRINGTON, W.B.: A case of congenital double abducens,
and right-sided facial paralysis.
Ophth. Rev., London 16, 99-101
(1897)
221. WEIL, H.J. van der:
Hereditary Congenital Facial Paralysis.
Acta genet. statist. med. (Basel) 7,
348 (1957)

222. WEILDE, E.: Ein Fall von angeborener Kernaplasie,
kombiniert mit Idiotie.
Charite-Ann. Berlin 36, 124-129
(1912)
223. WILBRAND, H., A. SAENGER:
Die Neurologie des Auges.
Vol. 8, Bergmann, München, Wiesbaden,
179-182 (1921)
224. WISHART, C.A.: A form of total third nerve paralysis,
typical of a unilateral nuclear
lesion; with a case.
J. Nerv. Ment. Dis. (New York) 24,
769-772 (1897)
225. WOILLEZ, M., D. DUFOUR, P. TURUT:
A propos de trois de syndrome de
Moebius.
Bull. Soc. opht. France 71, 199-203
(1971)
226. WOLLENSAK, J., A. FLEISCHER-PETERS, O. HÖVELS:
Über die angeborenen okulo-fazialen
Lähmungen.
Klin. Mbl. Augenhk., Stuttgart 140,
383-396 (1962)
227. YASUNA, J.M., N.S. SCHLEZINGER:
Congenital bilateral abducens; facial
paralysis (Möbius syndrome).
Arch. Ophth. (Chicago) 54, 137-139
(1955)
228. YEALLAND, L.R.: Absence of lateral ocular and facial
movements with malformations of the
tongue.
Proc. Roy. Soc. Med. London 24, 1066
(1931)

229. ZAPPERT, J.: Über infantilen Kernschwund.
Erg. inn. Med. 5, 305-354 (1910)
230. ZARDINI, V.: Due casi di sindrome di Moebius.
Rass. clin. terap. Roma 65,
126-131 (1966)
231. ZIEHEN, T.: Beziehungen zwischen angeborenen
Muskeldefekten, infantilem Kernschwund
und Dystrophia muscularis pro-
gressiva infantilis.
Berliner klin. Wschr. 34, 1557-1560
(1908)
232. ZIEHEN, T.: (Diskussionsbeitrag).
Berliner klin. Wschr. 23, 1079
(1910)
233. ZIMMERMANN, W.: Beitrag zur Kasuistik angeborener
doppelseitiger Fazialislähmungen.
Zschr. Laryng. (Stuttgart) 45,
676-681 (1966)
234. ZWOZDZIAK, W., A. DZIECIUCHOWICZ:
Przypadek zespołu Moebiusa.
Polski tygodn. lek. 20, 765-766
(1969)

Ganz besonders danke ich Herrr Prof. Dr. G.G. Wendt für die Themenstellung dieser Arbeit und seine ständige Bereitschaft, auf Fragen und Wünsche meinerseits einzugehen.

Ebenso herzlich danke ich Frau Dr. U. Hillig für die zahlreichen Ratschläge, die ausgezeichnete Kooperation und die konstruktive Kritik bei der Ausarbeitung des Themas.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern im Hause, die jederzeit gern zur Zusammenarbeit bereit waren. Besonders erwähnen möchte ich die Bibliothekarin Frau Kindermann, die Photographinnen Frau Mlodzik und Frau Schlag, den Zeichner Herrn Ramert und Frau Koschel als Sekretärin.

Ich danke den Damen und Herren Professoren und Dozenten für konsiliarische Patientenuntersuchungen, freundlich überlassene Untersuchungsbefunde und hilfreiche Ratschläge:

Doz. Dr. Bauer vom Zentrum für Neurochirurgie Gießen,
Prof. Dr. Cüppers vom Zentrum für Augenheilkunde Gießen,
Doz. Dr. Frank und Dr. Tackmann, Universitäts-Nervenklinik Marburg,
Prof. Dr. Grundner, Universitäts-Kinderklinik Marburg,
Prof. Dr. Kleinsasser und Dr. Kruse, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität Marburg,
Prof. Dr. Lammers vom Zentrum für Psychiatrie Gießen,
Prof. Dr. Leiber und Dr. Olbrich, Klinische Nosologie und Semiotik der Universität Frankfurt/Main,
Prof. Dr. Lenz, Institut für Humangenetik der Universität Münster,
Prof. Dr. Schmidt, Klinik für physikalische Medizin und Balneologie der Universität Gießen,
Dr. Vahle-Hinz, Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Marburg,
Prof. Dr. Welge-Lüssen, Universitäts-Augenklinik Marburg.

LEBENS LAUF

Am 8.1.1953 wurde ich als Sohn des Lehrers Hans Stroth und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Lange, in Schwalefeld, Kreis Waldeck-Frankenberg geboren.

Meine Grundschulzeit begann am 9.4.1959 in Willingen, dem Wohnort meiner Eltern.

Zu Ostern 1963 wechselte ich auf die Alte Landesschule in Korbach über, wo ich den humanistischen Zweig besuchte und am 12.6.1971 die Reifeprüfung bestand.

Inzwischen waren meine Eltern nach Korbach umgezogen.

Zum Wintersemester 1971/72 nahm ich in Marburg das Studium der Medizin auf und legte am 18.9.1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab.

Das Physikum bestand ich am 6.9.1973 nach insgesamt vier Semestern.

Der klinische Teil des Studiums erfolgte nach der Approbationsordnung für Ärzte in Marburg/Lahn. Am 30.8.1974 bestand ich den ersten Teil der ärztlichen Prüfung und am 26.8.1976 den zweiten Teil der ärztlichen Prüfung.

Jetzt studiere ich im dritten Abschnitt des klinischen Studiums, dem Praktischen Jahr, das im September 1977 beendet ist.

Meine akademischen Lehrer in Marburg/Lahn waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Braasch, Buchholz, Castenholz, Dimroth, Dittrich, Dombrowski, Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes, Grundner, Haberich, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Havemann, Hensel, Heß, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Ihm, Jakob, Kaffarnik, Karl, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Knauff, Knoll, Koecke, Koransky, Lange, Lehmann, Mannheim, Maroske, Martini, Oepen, Perst, Petry, Pohlen, Pots, Richter, Riecken, Rodeck, Rohen, Schachtschabel, G. Schmid, W. Schmid, M. Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Seidel, Siegert, Sodomann, Straub, Thoenes, Uhlarik, Vogler, Wehrmeyer, Welge-Lüßen, Wendt, Willenbockel.

With reference to the above is the following letter to
the Secretary of the Board of Education.

Dear Sir, I have the honor to acknowledge the receipt of
your letter of the 10th inst. in relation to the
Board of Education, and in reply to inform you that
the same has been forwarded to the proper authorities
for their consideration. I am, Sir, very respectfully,
Yours, very truly,
J. B. [Signature]

